ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1984 THESE : 64

TRAITEMENT DE LA GALE SARCOPTIQUE DU CHIEN PAR LES IVERMECTINES

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en mai 1984
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Hélène, Marie-Thérèse DORCHE
Née le 16 décembre 1958 à CASABLANCA (Maroc)

MEMBRES DU JURY

Président : Monsieur BAZEX
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs : Monsieur FRANC
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Madame BURGAT-SACAZE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1984 THESE : 64

TRAITEMENT DE LA GALE SARCOPTIQUE DU CHIEN PAR LES IVERMECTINES

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en mai 1984
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

par

Hélène, Marie-Thérèse DORCHE
Née le 16 décembre 1958 à CASABLANCA (Maroc)

MEMBRES DU JURY

Président : Monsieur BAZEX
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseurs : Monsieur FRANC
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Madame BURGAT-SACAZE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE
Directeur honoraire ..... M. FLORIO
Professeurs honoraires ..... MM. BRIZARD
..... SAURAT
..... GODFRAIN

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire : ..... Mme BURGAT-SACAZE
Maître-Assistant ..... M.PETIT

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... MM.RICO
Professeur sans chaire ..... BRAUN
Maître-Assistant Agrégé ..... BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... MM. PAVAUX
Maître-Assistant agrégé ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant Agrégé ..... SAUTET

Organogénèse - Tératologie
Anatomie Générale - Anatomie appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE,PHARMACODYNAMIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie - Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire ..... MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire ..... CABANIE
Maître-Assistant Agrégé ..... MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique - Clinique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire ..... MM.LABIE
Maître de Conférences ..... EECKHOUTTE
Maître-Assistant Agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires
d'origine animale - Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... MM. DORCHIES
Maître de Conférences ..... FRANC
Maître-Assistant Agrégé ..... DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Ecologie - Parasitologie externe -
Dermatologie Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire ..... MM. LESCURE
Professeur sans chaire ..... GUELFI
Maître-Assistant Agrégé ..... REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL
ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... MM. TOURNUT
Maître de Conférences ..... BEZILLE
Maître-Assitant ..... JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail
et des animaux de basse-cour
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... MM. CAZIEUX
Maître de Conférences ..... GENEVOIS
Maître-Assistant Agrégé ..... AUTEFAGE
Maître-Assistant ..... FAYOLLE

Propédeutique et Sémiologie chirurgicale - Radiologie -
Technique chirurgicale - Anesthésiologie - Pathologie Chirurgicale -
Traumatologie - Podologie orthopédique - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... MM. FERNEY
Professeur sans chaire ..... ROYAL
Maître-Assistant ..... BERTHELOT

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle -
Sémiologie et propédeutique - Pathologie de la Reproduction -
Obstétrique et pathologie du nouveau-né - Clinique -
Consultation Itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES -
LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... MM. CHANTAL
Maître-Assistant ..... PICAVET
Maître-Assistant ..... LACHERETZ

Epidémiologie - Maladies Contagieuses
Zoonoses - Législation Sanitaire - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE -
IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... MM. LAUTIE
Maître de Conférences ..... EUZEBY
Maître-Assistant ..... MILON

Microbiologie - Immunologie -
Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire ..... MM. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... DARRE
Maître-Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale - Extérieur - Zootechnie et économie générales -
Ethologie appliquée, Sciences, Techniques, Economie de l'Elevage et des Productions Animales -
Insémination artificielle - Organisation de l'Elevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... MM. FALIU
Professeur sans chaire ..... GRIESS
Maître-Assistant ..... ENJALBERT

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET ET MAZENC.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS,

En témoignage de mon affection, qu'ils trouvent ici la modeste récompense de leurs efforts et de leur aide.

A PASCAL

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A IXA

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur BAZEX,
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur FRANC,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans notre expérimentation et notre rédaction.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Madame le Professeur BURGAT-SACAZE,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour la bienveillance qu'elle nous a témoignée.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Nous remercions le personnel du Service de Parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse qui nous a toujours accueillie avec gentillesse.

LE TRAITEMENT DE LA GALE SARCOPTIQUE DU CHIEN PAR LES IVERMECTINES

P L A N

INTRODUCTION..... p. 1

Première Partie : LA MALADIE..... p. 3

A. - CYCLE EVOLUTIF..... p. 3

B. - EPIDEMIOLOGIE..... p. 6

C. - ETUDE CLINIQUE ET PATHOGENIQUE..... p. 7

D. - DIAGNOSTIC..... p. 13

Deuxième Partie : LES TRAITEMENTS DE LA GALE SARCOPTIQUE DU CHIEN..... p. 15

A. - LES TRAITEMENTS D'APPLICATION LOCALE..... p. 15

1. - En 1906..... p. 15
2. - De nos jours..... p. 16
   a) Le traitement préliminaire
   b) Le rythme de traitement
   c) Les produits utilisés

B. - LE TRAITEMENT PARENTERAL PAR LES AVERMECTINES..... p. 26

1. - Découverte - Isolement..... p. 26
2. - Structure..... p. 28
3. - Mode d'action..... p. 30
4. - Toxicité - Métabolisme..... p. 31
5. - Spectre d'action de l'ivermectine chez le chien..... p. 33

Troisième Partie : ESSAIS THERAPEUTIQUES PERSONNELS..... p. 35

A. - MATERIELS ET METHODES..... p. 35

1. - Matériel..... p. 35
   a) Le produit utilisé : l'IVOMEC
   b) Les animaux
2. - Méthode..... p. 37
   a) Mode d'utilisation de l'IVOMEC
   b) Concentration
   c) Rythme des traitements

B. - EXPERIMENTATION..... p. 37

1. - Traitement unique à la concentration de 200 µg d'IVOMEC/kg de poids..... p. 37
2. - Traitement à la posologie de 400 µg/kg de poids..... p. 39
   a) Chiens ayant reçu une seule injection d'IVOMEC à 400 µg/kg de poids
   b) Chiens ayant reçu deux injections d'IVOMEC à une semaine d'intervalle
   c) Chiens ayant reçu deux injections d'IVOMEC à 14 jours d'intervalle

d) Chiens ayant reçu deux traitements à 3 semaines d'intervalle

3. - Traitement à la posologie de 2.000 µg/kg de poids..... p. 49

C. - DISCUSSION DES RESULTATS..... p. 49

Contrôle des résultats..... p. 49

CONCLUSION..... p. 53

BIBLIOGRAPHIE..... p. 55

INTRODUCTION

Tous les ans, de nombreux cas de chiens atteints de gale sarcoptique sont soumis aux consultations de Parasitologie de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse. Ceci vient s'opposer à l'idée souvent admise par de nombreux vétérinaires praticiens que la gale du chien est devenue rarissime, que son diagnostic est immédiat et qu'elle rétrocède aisément aux différents traitements.

Les molécules utilisées jusqu'alors sont : le benzoate de benzyl, des organophosphorés avec le coumaphos, le diazinon, la phoxime, un organochloré, le lindane, un pyréthoïde, le fenvalérate et plus récemment l'amitraze. Mais tous ces produits, d'efficacité variable, s'administrent par voie externe, sous forme de tamponnements locaux ou de bains répétés, trois au minimum. Et pour être efficaces, ces produits doivent entrer directement au contact du tégument, ce qui signifie la tonte des chiens à poil long, procédé assez mal accepté par un propriétaire de Berger Allemand ou de Montagne des Pyrénées... Tels sont les principaux griefs à formuler contre ces produits acaricides.

Or, depuis six ans environ, un nouveau groupe de molécules aux propriétés antiparasitaires, de spectre très large, a été découvert : les avermectines. Ces molécules sont déjà commercialisées pour les espèces bovine, équine et ovine pour lutter contre les strongles digestifs et pulmonaires et, exception faite des ovins, contre les parasites externes dont la gale qui apparaît comme un véritable fléau économique entraînant une dévalorisation des cuirs et une baisse des performances. Le produit présente le grand avantage de s'administrer par voie parentérale, ou par "droguage" chez les ovins.

Chez le chien, l'enjeu du traitement n'est pas aussi crucial, mais il nous a paru intéressant de tester l'efficacité de l'ivermectine pour le traitement de la gale sarcoptique de l'espèce canine, puisque par son mode d'administration, elle supprime les inconvénients des autres acaricides.

Aussi, nous avons orienté notre travail sur les chiens galeux présentés en consultation et que nous avons traités exclusivement aux ivermectines.

Mais, avant de présenter nos résultats, nous devons définir cette maladie : la gale sarcoptique du chien est une maladie parasitaire cutanée, contagieuse, provoquée par la multiplication d'acariens microscopiques, qui vivent dans des cavités de la couche cornée de l'épiderme et qui appartiennent à la famille des Sarcoptidés. L'espèce responsable est *Sarcoptes scabiei varietas canis*. La maladie évolue cliniquement sous la forme d'une affection cutanée extensive toujours plus ou moins prurigineuse, s'accompagnant de modifications des phanères (dépilations) et de réactions cutanées (croûtes) variables selon l'intensité du prurit.

Elle peut se transmettre à l'homme et plus rarement au cheval.

Pour présenter notre étude, nous avons adopté le plan suivant :

I - La maladie

II - Les traitements de la gale sarcoptique du chien

III - Essai thérapeutique personnel : résultats de traitement par les Ivermectines

Première Partie

LA MALADIE

La gale existe depuis fort longtemps. BOURGUIGNON et HELVIA citent des versets du Lévitique pour prouver que la gale existait chez les Hébreux. Elle bénéficiait à cette époque des bains du Jourdain.

Ambroise PARE parle déjà du ciron de la gale. Mais ce n'est qu'en 1834 que RENUCCI fit admettre définitivement l'origine parasitaire de la gale. Il profitait de l'expérience de femmes Corses qui se font extraire l'animal avec une aiguille. A partir de ce moment, le traitement externe fut préconisé...

A. - CYCLE EVOLUTIF

Le parasite responsable de la gale sarcoptique du chien est *Sarcoptes scabiei var. canis* (Linné, 1758).

La femelle ovigère mesure environ 350 µ de longueur pour une largeur de 250 µ. Le mâle, plus petit, n'excède pas 250 µ de longueur. Dans les deux cas, le corps est ovalaire et le rostre court. Les quatre paires de pattes sont de petite taille, ne dépassant pas le rostre en avant, ni le bord postérieur de l'abdomen (opisthosoma) en arrière. Le tégument, finement plissé transversalement, porte en face dorsale des ornementations chitinisées, écailles triangulaires et épines pédiculées.

Les mâles, à la surface de la peau, fécondent les femelles qui s'enfoncent alors dans l'épiderme grâce à leur rostre, et en libérant une salive qui digère les couches superficielles du tégument. Elles creusent une cavité qui n'atteint jamais la couche de Malpighi (cf. Fig. 1).

Le mâle meurt peu après la copulation, la femelle après la ponte. La femelle, d'une fécondité moyenne de 80 oeufs, pond 3 à 4 oeufs par jour, ovoïdes, gris noirâtre, de 100 µ de longueur environ. Elle peut donner en

un mois et demi, jusqu'à 1,5 million de descendants. Après 5-6 jours d'incubation, une larve hexapode se dégage de l'oeuf et entreprend de remonter à la surface de l'épiderme. Elle subit, ce faisant, deux ou trois mues selon le sexe avant de donner naissance à une dernière nymphe environ 10 jours après la ponte. Cette nymphe se déplace à la surface du tégument et se transforme en adulte 15 jours après la ponte.

Les mâles et les femelles ainsi constitués s'accouplent et les femelles fécondées creusent une cavité pour pondre.

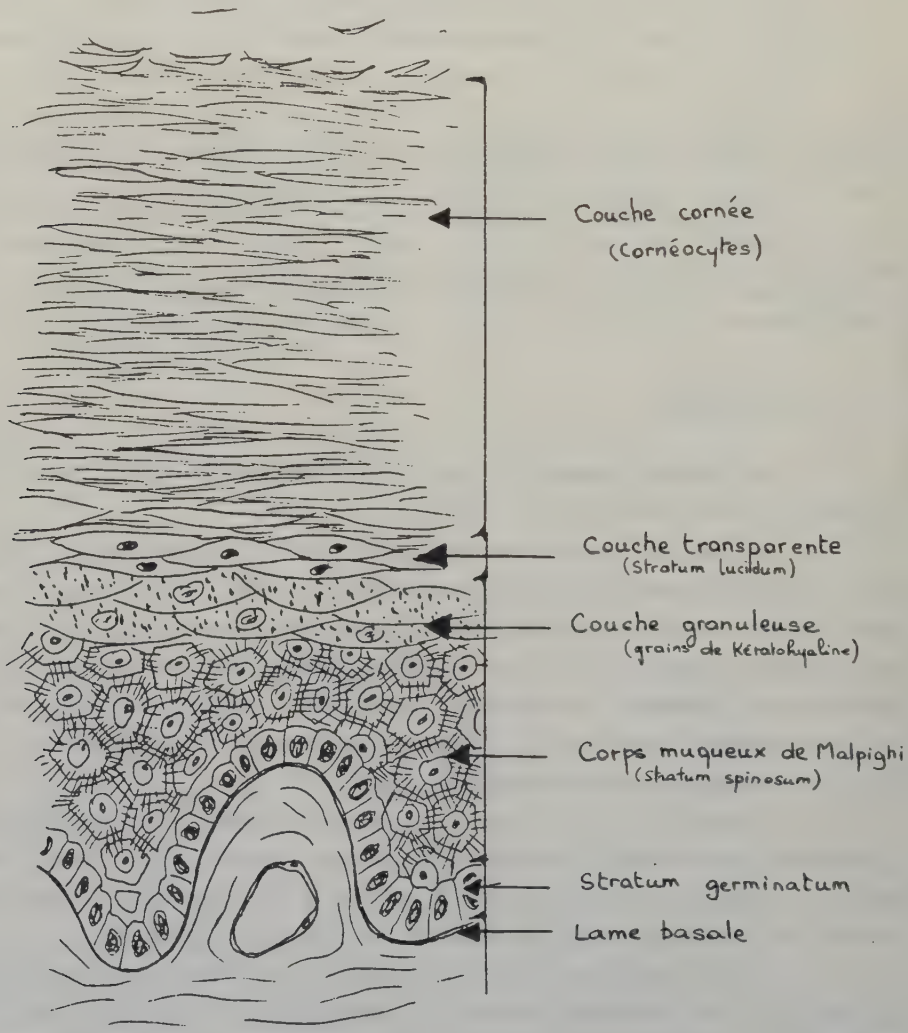


Figure 1

Coupe d'épiderme

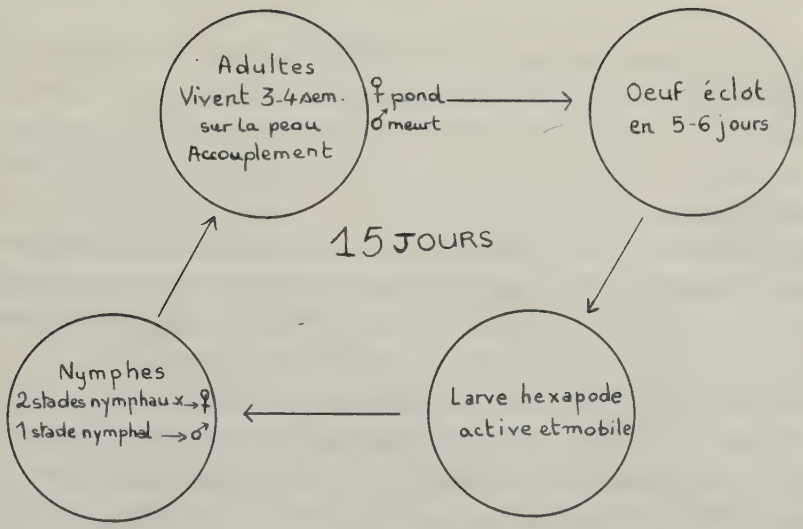


Figure 2
Cycle évolutif des Sarcoptidés
(16)

Plusieurs points sont à retenir :

— Le cycle est relativement court : une quinzaine de jours environ, d'où la nécessité de répéter le traitement, lorsque celui-ci s'effectue par voie externe, pour atteindre les nymphes nouvellement écloses qui remontent à la surface de la peau.

— Les femelles ont une activité térébrante manifeste : elles ne creusent pas de galeries comme dans la gale humaine mais de simples cavités alvéolaires, où se trouvent protégés les premiers stades larvaires contre les acaricides de surface.

— Elles ont en outre des moeurs solitaires, chaque femelle fécondée s'écarte de la collectivité pour pondre, et contribue ainsi à l'extension des lésions (18).

— La résistance de ces acariens dans le milieu extérieur est relativement faible et n'excède pas 15 à 21 jours au maximum.

B. - EPIDEMIOLOGIE

Les sources de parasites sont constituées par les chiens galeux cliniquement malades et par les infectés latents.

Maladie très contagieuse, la gale sarcoptique du chien se transmet directement par contact et indirectement à partir des sarcoptes libres dans le milieu extérieur.

Les facteurs de réceptivité tiennent parfois à la race : les animaux sélectionnés sont plus sensibles à l'affection. La longueur du pelage ne semble pas jouer un rôle et l'on rencontre statistiquement autant de cas de gale sur les chiens à poil ras que sur les chiens à poil long.

L'âge peut intervenir dans la mesure où les jeunes sont très sensibles et se contaminent facilement chez les vendeurs de chiots lors de leur période de captivité collective. Cependant, la gale sarcoptique peut très bien sévir chez les adultes.

L'état individuel est à considérer, comme dans la plupart des ectoparasitoses qui demeurent d'excellents révélateurs biologiques d'une déficience.

Les déséquilibres biologiques, gestation, lactation, mise-bas, les maladies intercurrentes, l'abus de certains médicaments et surtout des corticoïdes administrés à titre symptomatique en l'absence de diagnostic, la sous-alimentation globale et notamment le rachitisme chez les chiots, ne font que favoriser la multiplication de la population acarienne, qui n'échappe pas à la loi générale de l'équilibre hôte-parasite (18).

L'hygiène générale et l'hygiène cutanée en particulier interviennent dans la réceptivité. On sait combien les animaux vivant dans des chenils plus ou moins obscurs, surpeuplés, en atmosphère chaude et humide, sont des galeux en puissance.

Cependant, la gale sarcoptique peut s'observer aussi sur des animaux bien entretenus, ce qui surprend toujours les propriétaires pour qui le mot de gale évoque un cortège de crasse et de misère.

C. - ETUDE CLINIQUE ET PATHOGENIQUE

Il est habituel de distinguer deux grandes formes de gale sarcoptique du chien, respectivement qualifiées de forme adulte et de forme juvénile.

• La forme adulte est la plus classique et la plus fréquente. D'incubation très variable, 24 à 48 heures jusqu'à 8-10 jours chez des animaux bien entretenus, elle débute par une phase d'invasion qui comprend trois symptômes principaux :

- prurit,
- sable conchynien et bouton de gale,
- dépilation de la région olécrânienne.

Dès le début de la phase d'invasion, apparaissent sur le tégument des "vésicules perlées". Ce sont des élevures lenticulaires de 1 à 2 mm de diamètre, contenant une sérosité jaunâtre. Elles se constituent au sein même de l'épiderme et sont la conséquence de la rupture des ponts cellulaires fibrillaires par un oedème interstitiel qui se développe au point de ponction, lors de la prise de nourriture. Des vésicules jaunâtres apparaissent sur le tégument du chien galeux et le pelage est souvent hérissé à cet endroit.

Le grattage entraîne une rupture des vésicules superficielles dont la sérosité se dessèche et se concrète en un élément granuleux jaunâtre qui constitue le sable psorique.

Chez le chien, ce sable est surtout appréciable sur les bords externes de la conque auriculaire dans la zone de l'oreillon (Fig. 3). On peut palper entre le pouce et l'index un tégument rugueux recouvert de sable psorique ou de sable conchynien. Cette sollicitation de l'oreillon permet de provoquer le prurit par la mise en évidence d'un réflexe oto-podal. Il consiste en un mouvement spasmodique de grattage exercé par le membre postérieur du côté correspondant à la sollicitation conchynienne.

Il se forme aussi au point de pénétration dans le tégument de la femelle ovigère une papulo-vésicule, petite élévation massive de la peau qui traduit l'accumulation de lymphocytes dans le corps muqueux de Malpighi. Ces papulo-vésicules s'ouvrent, libérant une sérosité qui se concrète à la surface du tégument pour former une croûte "en tête d'épingle" : le bouton de gale caractéristique des acariens térébrants.

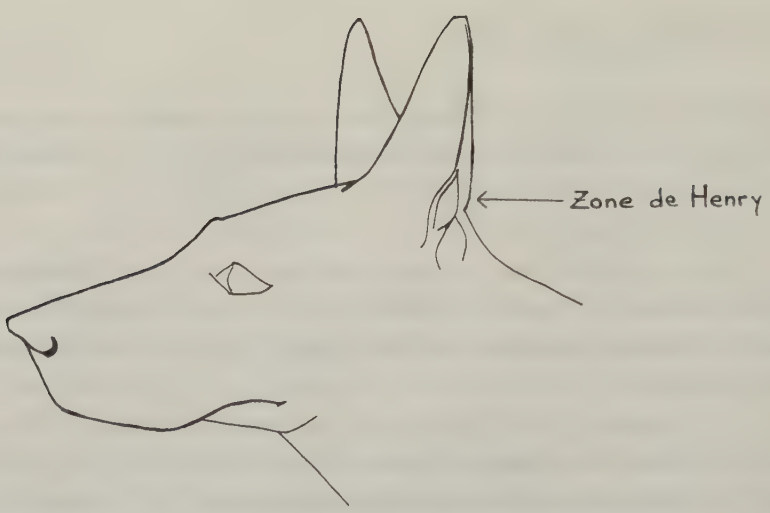


Figure 3

Le prurit est rapidement intense et c'est là le symptôme majeur des gales. Il est spontané et survient d'autant plus facilement que l'animal est au repos, dans une atmosphère chaude. Les propriétaires signalent que leur animal se gratte surtout la nuit.

Des facteurs externes vont déterminer l'apparition du prurit. Il s'agit de l'action mécanique exercée par le rostre de l'acarien, les écailles et les épines du corps, mais aussi les oeufs, les excréments, les exuvies laissées dans les galeries creusées par la femelle sarcopte.

Ces facteurs déclenchent une réaction inflammatoire et par conséquent la libération d'histamine directement génératrice de prurit. L'information est transmise au cerveau qui commande le grattage en modulant son intensité. Le grattage entraîne alors la libération de cathepsines tissulaires et la formation de prostaglandines (à partir d'acides gras polyinsaturés) génératrices à leur tour de prurit.

Le grattage calme les démangeaisons, pour certains en les transformant en une douleur franche (31), pour d'autres, en provoquant une vasodilatation, donc une dilution des médiateurs précédents, d'où une atténuation des symptômes prurigineux.

A la suite du grattage et du léchage qui fragilisent le poil à la base, des dépilations commencent à apparaître. De petites zones de calvescence, des mouchetures de 0,5 à 1 cm de diamètre à contours irréguliers sont visibles sur la tête, les bords des oreilles, les membres antérieurs et donnent au pelage un aspect mité.

Ces lésions débutantes sont nettes sur les chiens à poil ras. Elles s'étendent d'avant en arrière et de haut en bas, en respectant la ligne du dessus, ce dernier point étant très important pour le diagnostic différentiel.

D'autres dépilations plus importantes surviennent dans la région olécrânienne (anconés) qui constituent encore un élément positif de diagnostic.

La deuxième phase, ou phase d'extension, est encore caractérisée par le prurit, des dépilations de plus en plus importantes, des lésions cutanées papuleuses et des croûtes ou squames. Le prurit devient incessant, impérieux, violent, au point de provoquer des excoriations.

Les deux complications qui en résultent sont :

- l'eczématisation,
- l'abcédation avec apparition d'une pyodermite.

La ligne du dessus est toujours respectée (18).

L'état général commence à être affecté, l'animal est triste, abattu.

La troisième phase est la phase de généralisation, caractérisée par la réaction du tégument qui devient hyperkératosique.

La couche de Malpighi réagit en déterminant un processus de lichénification. La peau est dure, épaisse, crevassée. Le prurit semble s'atténuer durant cette phase.

L'état général est très modifié :

- surinfection microbienne des zones crevassées au niveau des plis de flexion,
- lésions hépato-rénales, albuminurie, urémie.

La mort peut survenir après 3 à 6 mois d'évolution.

• Chez les chiots, une deuxième forme de gale sarcoptique ou forme juvénile peut sévir. Elle est très importante à connaître.

Par rapport à la forme adulte, elle comporte :

- des éléments négatifs : prurit faible ou inexistant, réflexe oto-podal difficile à apprécier, sable conchynien rare ;

- des éléments positifs : le pityriasis dorsolombaire, qui consiste en l'émission de squasmes de 1 à 2 mm de diamètre, de coloration blanc grisâtre, à mi-hauteur des poils.

L'évolution est généralement très lente, mais les chiots constituent une dangereuse source d'infection pour leurs congénères et pour l'homme.

C'est à partir de ces données épidémiologiques et anatomocliniques que nous avons établi la fiche signalétique du chien galeux (cf. pages 11 et 12).

Date Enquête N°

Propriétaire : NOM Téléphone
N° Dossier Adresse

Chien Nom Race Sexe
Date Naissance Age Poids Dose i.v.

Vit Seul ☐ Autre chien ☐ Chat ☐ Divers ☐

Individus atteints Homme ☐ Autre chien ☐ Chat ☐ Divers ☐

Habitat Appartement avec sortie ☐ Pavillon ☐ Ferme ☐
sans sortie ☐

Séjour antérieur Chenil ☐ Salon toilettage ☐ Concours chiens ☐
Vétérinaire ☐ Chasse avec autres chiens ☐

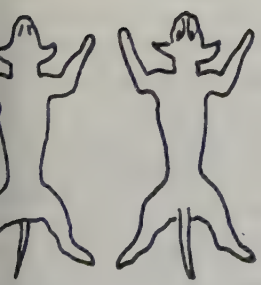
Soins antérieurs :

Traitement proposé IVOMEC ☐ Dose THIOHEXANE ☐

Nom du chien N° Enquête Date
J 0

Prurit Absent ☐ Discret ☐ Intense ☐

Localisation - Nature des lésions



Face ventrale Face dorsale

	Dépilation oui +/non 0	Erythème absent 0 modéré +/intense ++	Bouton de gale oui + / non 0	Exsudation oui +/non 0	Epaisseur peau normale 0 hyperkératosée +	Pigmentation 0 / + / ++	Squamosis absent 0 modéré +/intense ++
Contour yeux							
Museau							
Oreilles							
Anconés							
Mb antérieur							
Dos							
Rein							
Flanc							
Cuisse							
Grasset							
Mb post distal							
Jarret							
Tout le corps							
Queue							

REFLEXE OTO-PODAL oui ☐ non ☐

Altération ETAT GENERAL Température : Appétit { augmenté ☐ normal ☐ diminué ☐

Comportement : Abattement ☐ Habituel ☐ Excitation ☐

RACLAGE tégumentaire : Positif ☐ Négatif ☐

Nom du chien N° Enquête Date J + 7

Prurit Absent ☐ Discret ☐ Intense ☐

Localisation - Nature des lésions

	Dépilation oui +/non 0	Erythème absent 0 modéré +/intense ++	Bouton de gale oui + / non 0	Exsudation oui +/non 0	Epaisseur peau normale 0 hyperkératosée +	Pigmentation 0 / + / ++	Squamosis
Contour yeux							
Museau							
Oreilles							
Anconés							
Mb antérieur							
Dos							
Rein							
Flanc							
Cuisse							
Grasset							
Mb post distal							
Jarret							
Tout le corps							
Queue							

Face ventrale Face dorsale

Altération ETAT GENERAL Température : Appétit { augmenté ☐ normal ☐ diminué ☐

Comportement : Abattement ☐ Habituel ☐ Excitation ☐

Nom du chien N° Enquête Date J + 14

Prurit Absent ☐ Discret ☐ Intense ☐

Localisation - Nature des lésions

	Dépilation oui +/non 0	Erythème absent 0 modéré +/intense ++	Bouton de gale oui + / non 0	Exsudation oui +/non 0	Epaisseur peau normale 0 hyperkératosée +	Pigmentation 0 / + / ++	Squamosis
Contour yeux							
Museau							
Oreilles							
Anconés							
Mb antérieur							
Dos							
Rein							
Flanc							
Cuisse							
Grasset							
Mb post distal							
Jarret							
Tout le corps							
Queue							

Face ventrale Face dorsale

Altération ETAT GENERAL Température : Appétit { augmenté ☐ normal ☐ diminué ☐

Comportement : Abattement ☐ Habituel ☐ Excitation ☐

D. - DIAGNOSTIC

Nous avons vu que le prurit était un signe majeur de la maladie ; il faut donc la différencier d'autres affections prurigineuses.

Elles peuvent être d'origine parasitaire :

- La phtiriose, où le réflexe oto-podal est positif, mais l'observation macroscopique des poux ou de leurs lentes sur la nuque et les oreilles lève toute équivoque.
- La pulicose, où les parasites sont faciles à identifier et les déjections nombreuses et qui affecte souvent la ligne du dessus.
- La démodécie, qui devient prurigineuse dans sa forme suppurée, mais où les *Demodex* peuvent être mis en évidence facilement.
- La cheyletiellose, dans laquelle le réflexe oto-podal est positif et où l'on observe un pityriasis dorso-lombaire. Mais les *Cheyletiella* sont facilement observés à l'examen microscopique.
- La trombiculose provoquée par les aoûtas (*Trombicula automnalis*) pourrait prêter à confusion, mais son apparition est saisonnière et le parasite d'identification facile.
- Enfin, certaines larves d'helminthes peuvent pénétrer à travers le tégument et déterminer une pseudogale ; citons les larves d'Ankylostomes et de Rhabditidés (*S. stercoralis*, *R. strongyloides*). Les lésions sont toujours fugaces et les points de pénétration des larves sont localisés face ventrale.

D'autres affections non parasitaires peuvent être confondues :

- Dermites eczématiformes avec prédominance des lésions dorso-lombaires.
- Dermites médicamenteuses où l'érythème est très important et le squamosis intense.
- Prurit essentiel ou neurodermatose pour lequel le tégument n'est pas réactionnel.

La plupart de ces affections peuvent être associées à la gale sarcoptique. Dans tous les cas où le doute subsiste, l'examen de laboratoire viendra étayer le diagnostic. Nous l'expliciterons dans notre dernière partie.

Le diagnostic établi, il convient d'envisager un traitement. Nombreuses sont les substances qui peuvent être utilisées et nous allons tenter de passer en revue les différents traitements qui sont à la disposition du clinicien actuellement.

Deuxième Partie

LES TRAITEMENTS DE LA GALE SARCOPTIQUE DU CHIEN

A. - LES TRAITEMENTS D'APPLICATION LOCALE

1. - En 1906

CUNY, dans le Journal de Médecine Vétérinaire et Zootechnie, recommandait de procéder de la manière suivante (24) :

1) On tond l'animal sur toute la surface du corps.
2) On le lave au savon blanc et à l'eau tiède afin de faire tomber les croûtes. Puis on sèche convenablement l'animal.
3) On emploie alors les antipsoriques.

L'un des meilleurs procédés consistait à plonger pendant quelques minutes l'animal dans un bain arsenical, à la température du corps, à le frictionner à l'aide d'une brosse dure et à le sécher. Le bain était composé comme suit :

Acide arsénieux.....	1 kilogramme
Sulfate de zinc.....	5 kilogrammes
Eau.....	100 litres

Ce traitement pouvait être renouvelé de 2 à 4 fois. Mais on avait soin toujours d'empêcher le liquide d'arriver dans les yeux et dans la bouche de l'animal et on lui protégeait les bourses au moyen d'un corps gras afin de prévenir l'irritation consécutive au bain.

Les jours suivants, on remplaçait le bain arsénical par une application de pommade d'Helmerich :

{ Fleur de soufre..... 20 g
{ Carbonate de potasse..... 10 g
{ Axonge..... 120 g

ou simplement de pommade soufrée :

{ Soufre..... 1 partie
{ Axonge..... 3 parties

en frictions énergiques ; aussi parla-t-on de cure de "frotte".

Il fallait avoir soin de n'enduire que la moitié du corps à la fois, pour ne pas arrêter les fonctions cutanées ; on laissait agir la pommade pendant 24 à 48 heures, et après un lavage soigné, on enduisait l'autre moitié du corps.

Lorsque les lésions de gale étaient peu étendues, on pouvait employer pour les chiens d'appartement la formule suivante :

{ Résorcine..... 10 grammes
{ Vaseline..... 60 grammes
{ Essence de thym..... } aâ VIII gouttes
{ Essence de lavande..... }

2. - De nos jours

Certains de ces principes s'appliquent encore aujourd'hui. Les bains où le corps entier est immergé donnent toujours satisfaction, mais les pommades sont tombées en désuétude, d'autant qu'elles rendaient le contact du chien repoussant.

a) Le traitement préliminaire

- La tonte complète du chien est nécessaire pour les races à poil long ou à sous-poil dense, comme le Berger Allemand, le Montagne des Pyrénées, le Terre-Neuve. Par contre, pour un Berger de Brie ou un Lévrier Afghan (races fragiles), la tonte risque de provoquer un grave déséquilibre thermique préjudiciable à la guérison de l'animal.

Dans les autres cas, il n'est pas nécessaire de tondre l'animal.

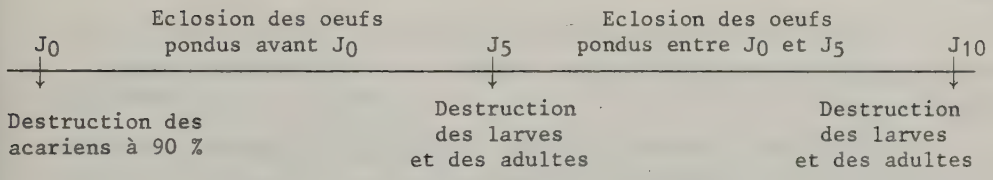
- On procède ensuite, à l'aide d'une brosse dure, à un savonnage énergique de tout le corps avec un shampooing à base de soufre, ou de sélénium, avec propriétés antiséborrhéiques, asséchantes et antiseptiques. On détache ainsi les squames et croûtes qui protègeraient les sarcoptes du traitement.

- L'acaricide est ensuite appliqué en bains, en frictionnant toutes les régions du corps, du bout du museau à l'extrémité de la queue et de la pointe de l'épaule à l'extrémité des pattes (29).

b) Le rythme de traitement

Les oeufs ne sont pas sensibles à l'action de l'acaricide. Il est donc indispensable de répéter les bains traitants pour détruire les larves à mesure de l'éclosion des oeufs. Comme le temps d'incubation des oeufs est de 5 jours en moyenne, il est nécessaire de traiter à nouveau 5 jours après le premier bain. Le pourcentage d'efficacité de l'acaricide n'est pas en général de 100 %, donc un nouveau traitement d'assurance s'impose, 5 jours plus tard.

J_0 = 1er traitement
J_5 = 2e traitement
J_{10} = 3e traitement



On appliquera donc au minimum trois traitements à 5 jours d'intervalle. Entre ces traitements, on veillera à restaurer le tégument par des bains soufrés après avoir laissé à l'animal un jour de repos thérapeutique.

Pour éviter la recontamination, on doit désinfecter le chenil, la niche, les couvertures à l'aide de crésyl en solution aqueuse à 5 ou 10 %. Ou bien, dans une ferme, compte tenu de la faible résistance des sarcoptes dans le milieu extérieur (15 jours à 3 semaines), il suffira de déplacer la zone d'attache du chien pendant cette période.

c) Les produits utilisés

Il s'agit de molécules à action acaricide primaire ou secondaire.

α) Le benzoate de benzyl

Cette substance est utilisée sous forme d'une émulsion (32) :

- Benzoate de benzyl..... 1 partie
- Ether..... 2 parties

L'éther est utilisé dans cette préparation pour assécher la peau, dissoudre le sébum et pour son action antiseptique (19).

On retrouve le benzoate de benzyl dans plusieurs préparations commerciales comme ASCABIOL, TEMADEX, BENYLATE, pour applications étendues par moitié du corps tous les jours jusqu'à repousse du poil, ou en gouttes auriculaires.

Ce produit est peu toxique et peu irritant pour le chien. Il peut devenir toxique par ingestion ; il provoque alors une incoordination motrice progressive accompagnée de crises d'excitation avec des convulsions.

β) Les organo-phosphorés

• Pharmacologie

Ce sont des substances organiques contenant un ou plusieurs atomes de phosphore dont l'un au moins est uni par une de ses valences à un atome de carbone.

Ce sont des liquides incolores ou brunâtres ou des solides incolores cristallisés. En général volatils, ils dégagent une odeur aliacée tenace, désagréable.

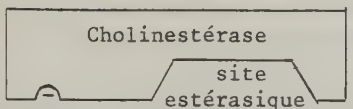
Lors de l'administration *per os*, l'absorption au long du tube digestif est rapide, et ces substances sont décelables dans le sang moins d'une demi-heure après l'ingestion.

Liposolubles, les organo-phosphorés traversent les cuticules des insectes et des acariens (action par contact) puis les membranes cellulaires et se fixent sur les structures nerveuses comme les synapses, où ils inhibent l'enzyme chargée de l'hydrolyse de l'acétylcholine : la cholinestérase. Ils provoquent ainsi l'accumulation d'acétylcholine médiateur chimique libérée dans les synapses centrales et périphériques et dans les jonctions neuro-musculaires lors du passage de l'influx nerveux.

Avec les organo-phosphorés, il se forme un complexe enzyme/organo-phosphoré qui aboutit à la phosphorylation du site actif de l'enzyme (30). Le site actif de la cholinestérase est donc bloqué par l'acétylcholine.

Or, la déphosphorylation est lente, voire irréversible, de sorte que l'acétylcholine va s'accumuler, provoquant un état de syndrome hypercholinergique.

Activité cholinestérasique normale



+

$(CH_3)_3N - CH_2 - CH_2 - O - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - CH_3$

Acétylcholine

↓

Complexe enzyme-substrat cholinestérase-acétylcholine

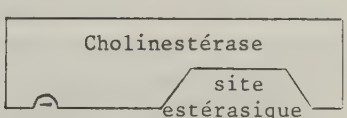
↓ Hydrolyse de l'acétylcholine

Cholinestérase + choline acétylée

↓ Régénération de la cholinestérase

Acide acétique + cholinestérase

Mécanisme d'action des organo-phosphorés



+

$R'O - \underset{\underset{O}{\|}}{P} - (RO)_2$

Organo-phosphorés

↓

Complexe enzyme-organo-phosphoré

↓

Phosphorylation de la cholinestérase

Cholinestérase phosphorylée + R'OH

↓ Prolidoxine

Cholinestérase

+

$(RO)_2 - \underset{\underset{O}{\|}}{P} - O - N = CH$

• Toxicologie

Les intoxications lors d'ingestion accidentelle sont fréquentes. La symptomatologie de l'intoxication par les organo-phosphorés varie suivant qu'il s'agit d'une forme aiguë ou de la forme chronique (23).

- Les symptômes généraux de l'intoxication aiguë sont dus à l'accumulation de l'acétylcholine dans les effecteurs à laquelle se joignent les effets toxiques propres à chaque organo-phosphoré.

En ce qui concerne la fonction respiratoire, on peut observer un bronchospasme et une augmentation des sécrétions bronchiques.

La fonction cardio-vasculaire semble peu atteinte et les symptômes sont discrets (bradycardie).

L'oeil est en myosis.

On note une stimulation de la contractilité des muscles lisses.

L'ensemble des sécrétions, lacrymales, nasales et salivaires, est augmenté.

Les muscles striés sont le siège de myoclonies qui peuvent aboutir à des paralysies.

Le système nerveux central est lui aussi atteint : l'animal est inquiet, présente des troubles de l'équilibre, avec paralysie du train postérieur.

On peut parfois observer des convulsions. La paralysie des muscles respiratoires aboutit à la mort.

- Dans la forme chronique, l'animal est nonchalant et présente une faiblesse généralisée, de l'anorexie avec éventuellement un abondant ptyalisme.

Le cadavre présente des lésions dégénératives affectant le foie et l'encéphale.

Chez le chien, les troubles digestifs sont les plus nets : moins de 2 heures après l'absorption du produit, apparaissent de la salivation, puis des vomissements et de la diarrhée parfois hémorragique, accompagnée de ténesme.

Le pouls s'affaiblit et on note une importante incoordination motrice, des tremblements musculaires et des convulsions en fin d'évolution.

L'effet embryotoxique sur certaines espèces (poulet, rat) entraîne une certaine prudence dans l'administration aux femelles gestantes.

En cas d'intoxication de l'animal par les organo-phosphorés, l'antidote à utiliser est l'atropine à 0,5 mg/kg ou un réactivateur des cholinestérases, le CONTRATHION à 50 mg/kg/jour en intraveineuse, dilué à 4 % dans du sérum glucosé.

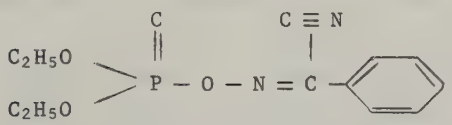
• Principaux organo-phosphorés utilisés

Les organo-phosphorés utilisés pour le traitement de la gale sarcoptique du chien sont peu nombreux. On relève :

- la phoxime, commercialisée par BAYER sous le nom de SEBACIL®
- le diazinon sous plusieurs présentations commerciales : DIAZADIP®, READIGAL®, CIFAGAL®
- le coumaphos commercialisé par BAYER sous le nom de ASUNTOL®

— La phoxime

La molécule fut commercialisée vers 1970 (7, 17)



inscrite au Tableau C

[(Diéthoxythiophophoryloxy) imino]-2 phényl-2 acétonitrile

Poids moléculaire : 298,3

Le SEBACIL est une émulsion jaunâtre dosée à 50 % de principe actif, utilisable après mise en émulsion dans l'eau, de façon à obtenir une concentration de 500 ppm.

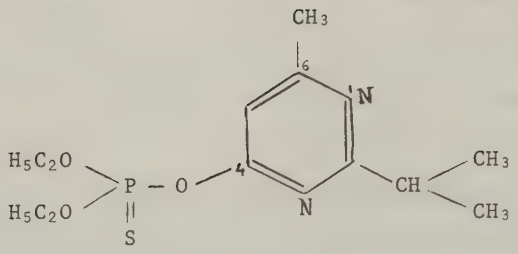
L'action acaricide s'effectue par contact d'une part mais aussi par la libération de vapeurs, ce qui permet de détruire les parasites qui étaient restés cachés sous la peau.

Deux traitements peuvent être suffisants à J_0 et J_{13}.

Toxicité orale : DL_{50} chiens ♀ : 250 à 500 mg/kg
DL_{50} chats ♀ : "
DL_{50} rats : 2.170 mg/kg

— Le diazinon

Il fut commercialisé en 1966 (13). Il est inscrit au tableau C si sa concentration est inférieure à 20 % et au tableau A si elle supérieure à 20 %.



Thiophosphate de O,O-diéthyle et d'O-(isopropyl 2 méthyl 6 pyrimidile 4)

Poids moléculaire : 303,34

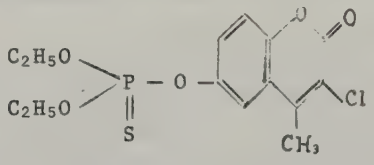
Le diazinon est un liquide brun ayant une très faible odeur soufrée, utilisé pour le traitement des animaux et des locaux. Il est présenté sous la forme d'un concentré liquide émulsionnable, à 10 % ou 20 %, et appliqué sous forme de bains répétés à 15 jours d'intervalle.

C'est un insecticide de contact actif également par inhalation.

Toxicité orale : DL_{50} rat : 194 mg/kg

La persistance d'action est de l'ordre de 8 jours.

— Le coumaphos (30)



Thiophosphate de O,O-diéthyle et de O-(chloro-3 méthyl-4 coumarinyle-7)

C'est un produit solide à température ordinaire.

La préparation ASUNTOL est une poudre hydrodispersible contenant 50 % de coumaphos et 50 % de kaolin colloïde.

Il est utilisé en bain, après une dilution à 0,1 %

Toxicité orale : DL_{50} rat : 20 mg/kg

• Les organo-chlorés

— Pharmacologie

Il s'agit de composés organiques de synthèse, à structure cyclique, polychlorés, présentant une grande stabilité et une forte activité insecticide et acaricide de contact.

Ils ont la propriété d'être liposolubles et de traverser la cuticule des insectes et des acariens. Ils sont très rémanents dans le milieu extérieur (30).

Le lindane est le seul organo-chloré utilisé. Ce nom a été donné à l'isomère γ de l'hexachlorocyclohexane, en hommage à LINDER qui le premier a isolé ce corps.

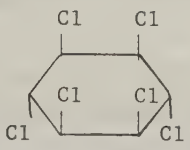


Tableau C

Le lindane est parfaitement inodore, contrairement aux autres isomères dont l'emploi a été prohibé (22).

Il agit par contact, par ingestion et par inhalation (HCH interdit en 1972).

- Toxicologie

Aisément résorbé par les épithéliums, le lindane s'accumule dans l'organisme, dans les régions riches en lipides, ce qui explique la lenteur de son élimination.

DL_{50} rat, par ingestion : 200 mg/kg

DL_{50} chien, : 40 à 200 mg/kg

Les symptômes de l'intoxication par les organo-chlorés diffèrent peu suivant qu'il s'agit d'une forme aiguë ou d'une forme chronique (32).

Dans la forme aiguë, les premiers signes apparaissent 12 à 24 h après l'application cutanée et 1 à 4 h après l'ingestion de la substance. On observe alors une hyperexcitabilité, quelques vomissements discrets. L'animal est agité de tremblements qui s'exacerbent progressivement sous l'effet d'excitations extérieures. La mydriase est intense. Puis apparaissent des crises convulsives cloniques avec formation d'écume à la commissure des lèvres. Ces crises alternent avec des phases dépressives.

L'animal peut guérir en gardant des séquelles (amaigrissement, ataxie, cécité) ou bien mourir brutalement par fibrillation ventriculaire ou paralysie progressive des muscles respiratoires.

Dans la forme chronique, les symptômes sont identiques, mais plus atténués. Etant donné la lenteur de l'élimination de ces substances qui s'accumulent dans le tissu adipeux, les effets toxiques se prolongent souvent longtemps.

En cas d'intoxication, il faut administrer d'urgence des substances hypnotiques ou des tranquillisants (sels de calcium parfois).

De nombreuses préparations existent dans le commerce à base de lindane et associées à différentes substances comme :

- le thiosulfate de sodium dont l'action est désensibilisante et antiprurigineuse,
- la vitamine F, qui favorise la reconstitution du pelage,
- le terpinéol, qui est un acaricide d'origine végétale,
- la roténone : insecticide,
- la résorcine, le phénol, l'acide salicylique } pour leur action antiseptique

La concentration de ces produits en lindane varie de 0,1 à 24 %, selon les laboratoires. Présenté sous forme de lotion, le produit est dilué dans l'eau, puis appliqué sous forme de badigeonnage ou de bains.

A l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, est préconisée l'utilisation de l'hexacyclohexane à 7,5 % présenté sous la préparation suivante :

THIOHEXANE® { Lindane..... 0,75 g
Thiosulfonate de sodium..... 0,20 g
Excipient qsp une ampoule de 10 ml

La dilution employée est de une ampoule pour 2 litres d'eau.

• L'amitraze

L'amitraze appartient à la famille des Diamidides (6, 11).

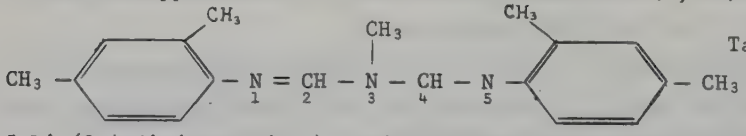


Tableau C

1,5 Di (2,4 diméthylphényl) 3 méthyl 1-3-5 triazapenta 1,4 diène

Cet acaricide d'origine britannique a été commercialisé sous le nom de TAKTIC® , pour les animaux de rente seulement contre les formes adultes et larvaires des poux et des acariens.

Il se présente sous forme d'aiguilles cristallisées, insolubles dans l'eau, stable à la chaleur.

Chez le chien, pour lutter contre la gale sarcoptique, on peut l'utiliser à la dose de 250 ppm (0,025 %) sous la forme de suspension aqueuse.

Des doses de 500, 1.000 et 2.000 ppm ont pu être employées sans qu'aucun effet nocif ne soit mis en évidence.

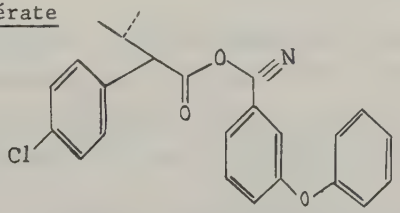
L'amitraze agit par contact et par libération de vapeurs.

DL_{50} rat par ingestion : 800 mg/kg

DL_{50} chien par ingestion : 100 mg/kg

L'opérateur doit se servir de gants pour les manipulations et réaliser le traitement dans une pièce aérée car les vapeurs de produits peuvent parfois provoquer des maux de tête et des étourdissements.

• Le fenvalérate



C'est un acaricide de la famille des pyréthroïdes de synthèse (15).

$C_{25}H_{22}Cl\ NO_3$

α cyano 3-phénoxybenzyl 2-(4-chlorophényl)-3-méthylbutyrate

Cet acaricide d'origine japonaise est caractérisé, comme tous les pyréthroïdes, par une efficacité à faible dose, une action de choc et une bonne persistance d'action (3-4 semaines).

Il est proposé pour le traitement des gales et des poux des animaux de rente seulement, sous la présentation commerciale ACADREX 60®. Il se présente sous la forme d'un liquide visqueux jaune, insoluble dans l'eau.

Il s'utilise en bains répétés, après émulsion dans l'eau (0,15 mg pour 1 l d'eau).

Il agit par contact et par ingestion, en bloquant la perméabilité ionique nerveuse (26).

DL_{50} rat : 450 mg/kg.

On s'aperçoit ainsi que pour traiter un chien galeux, de nombreux produits sont à la disposition du vétérinaire. Mais tous ces acaricides sont à usage externe et donc exigent une participation un peu contraignante du propriétaire : il n'est pas toujours facile de baigner son chien et c'est peu engageant quand on le sait galeux.

Il existe maintenant un nouveau groupe de molécules aux potentialités énormes, les Avermectines, dont nous allons retracer l'historique.

B. - LE TRAITEMENT PARENTERAL PAR LES AVERMECTINES

1. - Découverte - Isolement

Dans le programme de parasitologie du Laboratoire de Recherches Merck Sharp et Dohme, les scientifiques recherchaient de nouveaux produits antiparasitaires parmi des substances chimiques naturelles, avec l'espoir que ces produits auraient une action tout à fait différente des produits déjà connus.

A cette fin, les chercheurs recueillirent des échantillons de sols venant du monde entier. Ils isolèrent des micro-organismes du sol et les cultivèrent en laboratoire. Les bouillons de culture ainsi obtenus étaient concentrés et mélangés à la nourriture d'animaux infestés expérimentalement : ils utilisèrent des souris infestées par *Nematospiroides dubius*, parce qu'il est difficile de blanchir les souris de ce parasite avec les anthelminthiques classiques comme les benzimidazoles.

Les expériences restèrent longtemps sans succès. Rien d'étonnant à celà, car la probabilité pour qu'un micro-organisme produise une substance encore inconnue, en une quantité telle que sa culture ait une activité anthelminthique, était très faible.

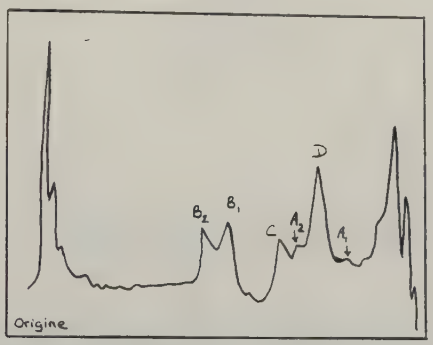
Les critères d'efficacité retenus étaient non seulement le détachement des parasites, mais aussi l'arrêt de l'élimination des oeufs par les matières fécales, ce qui augmentait la sensibilité du test (5).

Et pourtant, une activité anthelminthique fut mise en évidence à l'Institut de Kitasato, à partir d'un échantillon de sol recueilli à Kawana, au Japon.

Les différents tests réalisés ensuite au Laboratoire Merck Sharp et Dohme montrèrent que la substance active après isolement était efficace dans

la proportion de 1 µg par gramme de nourriture distribuée. Ce qui est plus puissant que n'importe quel autre anthelminthique.

A partir de la culture, se succédèrent différentes et complexes opérations de filtration, d'extractions par solvants, de séparation sur solvants et de chromatographie d'absorption. Elles permirent d'isoler et de purifier quatre entités qui sont visualisées sur la courbe suivante.



Trace densitométrique obtenue par chromatographie en couche mince, à partir d'un extrait mycélien de *Streptomyces avermilitis* MA4680 (21)

Les pics des quatre composés sont nommés A_1, A_2, B_1, B_2.

Le pic C est dû à un artefact du milieu.

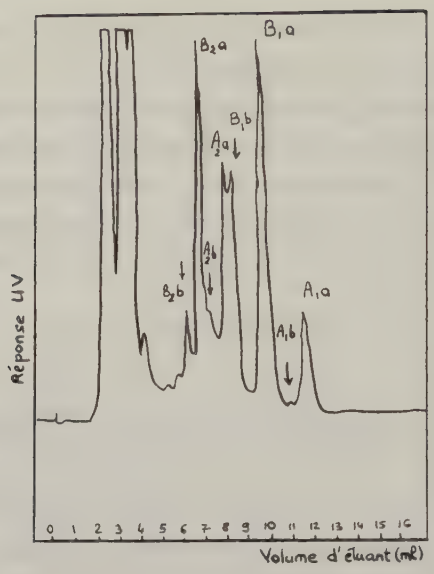
Le pic D représente un produit de fermentation sans rapport avec les composés précédents.

Cette méthode d'isolement fut guidée par les essais sur les souris infestées jusqu'à ce qu'une corrélation apparaisse entre les spectres d'absorption U.V. et les activités anthelminthiques.

Puis la chromatographie en phase liquide à haute pression montra la présence de huit composés et permit de les quantifier. Chaque composante A_1, A_2, B_1, B_2 existait sous deux formes qu'on nota a ou b (21) :

A_{1a}, A_{2a}, B_{1a}, B_{2a} sont les composés majeurs auxquels correspondent

A_{1b}, A_{2b}, B_{1b}, B_{2b} les composés mineurs en plus faible quantité.



Chromatographie en phase liquide à haute pression, après injection de 5 µl d'extraits de culture de *Streptomyces avermitilis*

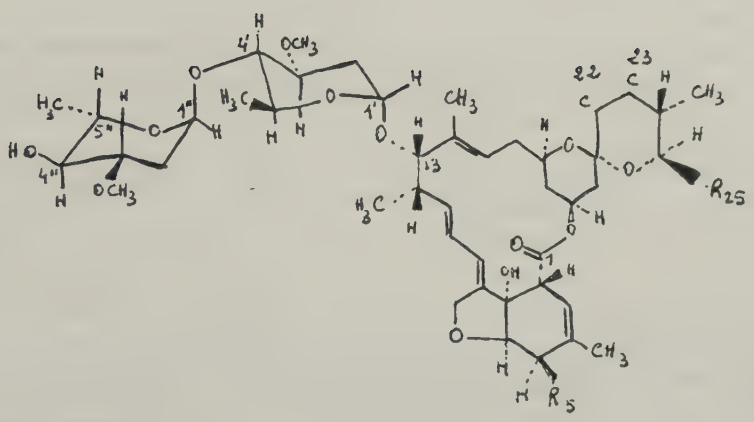
Les pics correspondant aux composés mineurs sont indiqués par des flèches.

L'ensemble de ces composés est appelé collectivement AVERMECTINES, du nom donné aux micro-organismes qui les produisent : *Streptomyces avermitilis*, le nom d'espèce signifiant "sans ver".

2. - Structure

La structure de base des avermectines est une lactone macrocyclique sur laquelle sont fixés deux sucres : a-L-oléandrosyl et -L-oléandrosyloxy. Des manifestations moléculaires ont montré que si un ou les deux sucres sont supprimés, la plus grande partie de l'activité anthelminthique disparaît (1).

Le dérivé le plus intéressant s'est avéré être le 22-23 dihydro-avermectine B_1 ou Ivermectine. L'Ivermectine obtenue par hydrogénation sélective du composé B_1 porte aussi le nom MK 933. L'Ivermectine contient au moins 80 % de 22-23 dihydro-avermectine B_{1a} où le substituant sur le carbone 25 est un butyl et pas plus de 20 % de l'homologue b qui porte un radical iso-propyl sur le carbone 25. Ce composé efficace et inoffensif a été désigné pour une application commerciale immédiate.



Structure moléculaire des avermectines (4, 10)

Avermectin	R_5	C_{22}-C_{23}	R_{25}
B_{1a}	OH	CH = CH	butyl
B_{1b}	OH	CH = CH	isopropyl
B_{2a}	OH	CH_2 – CH(OH)	butyl
B_{2b}	OH	CH_2 – CH(OH)	isopropyl
A_{1a}	OCH_3	CH = CH	butyl
A_{1b}	OCH_3	CH = CH	isopropyl
A_{2a}	OCH_3	CH_2 – CH(OH)	butyl
A_{2b}	OCH_3	CH_2 – CH(OH)	isopropyl
22-23-dihydro-B_{1a}	OH	CH_2 – CH_2	butyl
22-23-dihydro-B_{2b}	OH	CH_2 – CH_2	isopropyl

La production industrielle de l'ivermectine utilise la souche MA-5192 de *Streptomyces avermitilis* qui produit le complexe d'avermectine dont on isole, puis purifie, après hydrogénation, l'ivermectine (4).

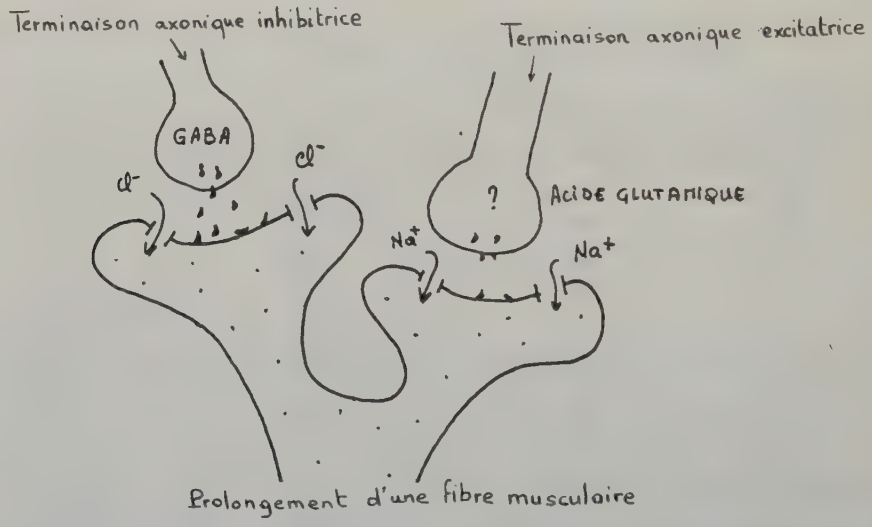
L'ivermectine est une poudre cristalline blanc-jaunâtre, non hygroscopique, soluble à température ambiante, dans les solvants organiques comme le méthanol, le chloroforme, le diméthyl-formamide. L'ivermectine est optiquement active.

Le poids moléculaire des deux fractions hydrogénées B_{1a} et B_{1b} est de 875,10 et 861,07 respectivement (25).

3. - Mode d'action

Chez les Arthropodes, les avermectines agissent essentiellement au niveau de la jonction neuro-musculaire (5, 12).

Rappel de physiologie nerveuse des arthropodes



A la jonction neuro-musculaire, la terminaison axonique libère un médiateur chimique.

L'effet de ce médiateur en zone post-synaptique est

- la transmission du signal de contraction à la cellule musculaire dans le cas d'une dépolarisation membranaire due à l'entrée d'ions sodium Na dans la cellule (potentiel excitateur) ;

- le blocage du signal lorsque l'effet est la surpolarisation de la membrane, et qui est associé à la pénétration d'ions Cl^- (potentiel inhibiteur).

En raison de la convergence de multiples terminaisons axoniques à la surface du soma de chaque cellule musculaire, et en provenance de neurones différents, la membrane cellulaire est toujours légèrement dépolarisée par des potentiels localisés, au moment où lui proviennent les signaux. Alors, à chaque instant, le niveau de polarisation de la membrane de la fibre musculaire résulte de la somme algébrique des effets dépolarisants et surpolarisants reçus à partir des terminaisons axoniques (26).

Chez les Arthropodes, le médiateur chimique libéré au niveau de la jonction neuro-musculaire, par une terminaison axonique inhibitrice, est l'acide γ-aminobutyrique ou GABA.

Les avermectines stimulent la libération de ce médiateur et potentialisent sa fixation sur les récepteurs cellulaires de la fibre musculaire. Cela crée un déséquilibre : les ions Cl^- pénètrent plus facilement dans la cellule, ce qui aboutit à une hyperpolarisation permanente de la cellule.

La transmission du stimulus nerveux est inhibée et les arthropodes se paralysent (5).

Aux doses thérapeutiques, les mammifères ne présentent aucun signe clinique visible après administration d'Ivermectine. En effet, leur acide γ-aminobutyrique est confiné dans leur système nerveux central et l'Ivermectine ne passe pas la barrière méningée (25).

4. - Toxicité - Métabolisme

En France, la première formulation ayant reçu une autorisation de mise sur le marché consiste en une solution contenant 1 p. 100 d'Ivermectine dans des solvants organiques. Elle est destinée au traitement des Bovins à la dose de 1 ml (10 mg d'Ivermectine) pour 50 kg de poids vif (200 µg/kg).

La toxicité aiguë de cette formulation a été étudiée sur des Bovins à 10 fois et 30 fois la dose recommandée. Aucun signe clinique de toxicité n'a été montré.

Des études ont montré que la dose mortelle se situait aux alentours de 8 mg/kg, soit 40 fois la dose thérapeutique. DL_{50} rat $\simeq$ 45 mg/kg.

Des études d'embryotoxicité conduites chez les bovins, les ovins et les porcins ont montré que le produit n'avait pas d'effet tératogène à 2 fois la dose thérapeutique (25).

Quelques accidents ont été signalés chez les Bovins Charolais traités pour hyperdermose. On sait que ces accidents furent observés sur des animaux fortement infestés et consistaient en des réactions d'hypersensibilité de type III liés à la destruction de larves L_1 d'*Hypoderma bovis* dans le canal rachidien et non à une toxicité intrinsèque du produit (19).

Des études sur les résidus dans les organes des bovins ont été réalisées avec de l'ivermectine marquée au C^{14} et administrée par voie parentérale. Le foie et la graisse présentaient la radio-activité la plus importante et, 28 jours après administration, l'ivermectine n'était plus détectable qu'en ppb (partie par milliard).

L'étude analytique de ces tissus a montré que l'ensemble de la radio-activité décelable provenait de l'ivermectine non transformée. Les fèces collectées sur les animaux pendant les 7 premiers jours suivant l'administration du produit marqué permettaient de retrouver la quasi-totalité de la radio-activité (27).

L'étude analytique de ces fèces démontre que les 40 à 50 % de la radio-activité sont éliminés sous forme de produits non transformés et que les 50 à 60 % restants sont excrétés sous forme de métabolites et de produits de dégradation. Tous ces composés étant plus polaires que l'ivermectine.

L'ivermectine n'est ni cytopathogène, ni mutagène, comme l'ont démontré les tests de cytotoxicité et les essais sur cellules lymphoïdes malignes de la souris.

La lenteur d'élimination justifie chez les bovins un temps d'attente d'au moins 21 jours pour la viande et les abats et de 28 jours pour le lait. Cette persistance de l'antiparasitaire dans l'organisme, associée à une dose minimale efficace très faible, permet d'expliquer l'intensité de la durée prolongée d'action du produit.

MELENEY et coll. ont observé une rémanence de 3 semaines chez des veaux traités à 200 µg d'Ivomec/kg de poids vif (20).

En ce qui concerne les parasites internes, des travaux de recherche conduisent à penser que la durée de protection est au moins égale à 14 jours.

5. - Spectre d'action de l'ivermectine chez le chien

BLAIR et CAMPBELL ont démontré l'activité de l'ivermectine contre les parasites gastro-intestinaux du chien (9).

Elle agit à une dose aussi basse que 3 µg/kg contre les Ancylostomes. Cependant, il est nécessaire d'atteindre 200 µg/kg de poids vif pour détruire les Ascaris *Toxocara canis* et *Toxascaris leonina*, les Rhabditidés *Strongyloides stercoralis*, les Trichures *Trichuris vulpis*

L'ivermectine n'est pas active contre la filaire adulte du coeur du chien : *Dirofilaria immitis* ; par contre, elle agit très efficacement contre les formes larvaires (microfilaire) et stades larvaires antérieurs. Cela signifie que l'on peut contrôler l'infestation du chien par ce parasite grâce à une simple injection d'ivermectine à 200 µg/kg, sans craindre la formation d'emboles risquant de tuer le chien. Ceci représente un immense avantage dans la prophylaxie de cette affection parasitaire (3, 14).

Chez les Bovins, le spectre d'action inclut certes les principaux Nématodes parasites du tube digestif, mais s'étend aussi aux parasites externes comme Poux et Acariens des gales : *Psoroptes ovis* et *Sarcoptes scabiei var. bovis*.

Aussi, nous avons voulu savoir si la même activité pouvait être retenue dans le traitement de la gale du chien. C'est le but de notre dernière partie.

Troisième Partie

ESSAIS THERAPEUTIQUES PERSONNELS

RESULTATS DE TRAITEMENT DE LA GALE DU CHIEN PAR L'IVERMECTINE

A. - MATERIELS ET METHODES

1. - Matériel

a) Le produit utilisé : l'IVOMEC

Comme nous l'avons vu précédemment, l'IVOMEC, nom déposé du mélange des ivermectines, est un nouvel acaricide dont l'activité contre *Sarcoptes scabiei var. ovis*, parasite cutané des bovins, s'est révélée très intéressante.

Le but de notre étude à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse a été de tester ce produit sur des chiens atteints de gale sarcoptique, afin de vérifier son efficacité contre cette maladie et dans cette espèce.

b) Les animaux

Les animaux dont nous disposions pour réaliser cette expérimentation ont été les chiens présentés à la consultation de Parasitologie de l'E.N.V.T. durant l'année scolaire 1982-1983 et qui présentaient des signes cliniques de gale sarcoptique.

Le diagnostic est porté d'après :

- les données épidémiologiques (vues au premier chapitre),
- les signes cliniques,
- les données expérimentales.

Pour chaque animal suspect de gale, on réalise un raclage de peau. La zone la plus favorable pour trouver les parasites chez le chien est la zone de Henry au lieu de dédoublement de l'oreillon (cf. Fig. 3).

Trois prélèvements au minimum sont réalisés en des points différents, à l'aide d'un bistouri à lame mousse. Une goutte de chloral lactophénol est placée sur le lieu devant être raclé pour emprisonner parasites, poils et squames.

Le raclage est fait jusqu'à la rosée sanguine car les parasites peuvent se trouver dans les parties profondes de l'épiderme.

Les matières récoltées sont placées sur une lame de verre. On ajoute une goutte de chloral lactophénol ; on agite le mélange avec une aiguille montée et on recouvre d'une lamelle.

La préparation est observée tout d'abord sous faible grossissement pour repérer les zones suspectes puis on identifie les Sarcoptes à un grossissement supérieur.

Mais bien souvent, les acariens étaient introuvables par cette méthode, malgré les prélèvements répétés. Nous avons utilisé alors une deuxième technique.

Dans de tels cas, une quantité abondante de matière est récoltée à partir de plusieurs lieux de prélèvements. Tous les débris sont placés dans un petit tube ; on ajoute de la potasse à 10 %, on agite et on chauffe doucement le mélange pendant 20 minutes. Les poils et les débris de peau sont ainsi hydrolysés. On centrifuge ensuite le mélange et l'on examine le culot de centrifugation à la loupe binoculaire.

Dans certains cas, les deux techniques ont donné un résultat négatif. Cependant, la suspicion clinique était telle que nous avons décidé de conserver les animaux pour notre expérience.

Pour chaque chien, une fiche de commémoratifs et d'examen clinique avant et après le traitement a été remplie.

2. - Méthode

a) Mode d'utilisation de l'IVOMEC

L'IVOMEC est administré exclusivement par voie sous-cutanée dans le creux du flanc, après désinfection locale, avec une seringue stérile, à usage unique.

b) Concentration

IVOMEC est une solution dosée à 1 % d'ivermectines. Cette formulation permet d'administrer la dose de 200 µg/kg de poids vif, à raison de 0,2 ml par 10 kg de poids vif, comme cela est conseillé par le laboratoire pour traiter les bovins.

Après quelques essais (cf. Troisième Partie, § B), il est apparu que cette posologie pouvait être doublée, et nous avons utilisé des doses de 400 µg/kg, soit 0,4 ml/10 kg.

c) Rythme des traitements

Le laboratoire producteur préconise une seule injection d'IVOMEC. Nous utiliserons ce protocole ainsi que les suivants :

- 2 traitements à 1 semaine d'intervalle,
- 2 traitements à 2 semaines d'intervalle,
- 2 traitements à 3 semaines d'intervalle.

Ce rythme a été modifié en fonction

- des résultats obtenus après les premiers traitements,
- de la possibilité des propriétaires de se rendre à une deuxième ou troisième consultation à intervalle plus ou moins court.

Remarquons qu'en grande majorité, les personnes n'ont manifesté aucune réticence à ce que leur chien reçoive ce traitement non encore autorisé, ni à se déplacer deux fois de suite.

B. - EXPERIMENTATION

1. - Traitement unique à la concentration de 200 µg d'IVOMEC/kg de poids

Le 10 novembre 1982, 4 chiens provenant de l'Association Toulousaine pour la Protection des Animaux sont hospitalisés pour gale au chenil de Parasitologie.

Sur chacun d'eux, trois raclages tégumentaires sont effectués. Tous s'avèrent négatifs, mais l'examen clinique de ces animaux, notre enthousiasme de débutant, nous incitent à ne pas abandonner. Les quatre chiens seront traités à l'IVOMEC le jour même. Aucun traitement ne leur sera administré en dehors d'un shampooing au sélénium (SELSUN).

• VOYOU est un jeune chien croisé Griffon et Dalmatien de 18 mois. Il présente un prurit généralisé et intense, une dépilation diffuse sur tout le corps, particulièrement accusée dans la région des anconés et au niveau des grassets où l'on observe des boutons de gale typiques. La région cervicale montre des croûtes nombreuses, au-dessus de lésions suintantes et sanguinolentes.

A partir du 19 novembre, nous observons que le prurit s'apaise. L'aspect clairsemé du pelage disparaît, le poil repousse, les petites plaies au niveau du cou se guérissent.

Le 23 novembre, le prurit a disparu.

• ROCKY, petit chien croisé Fox Terrier, de 2 ans, est en piteux état. Il montre une dépilation diffuse généralisée plus nette autour des yeux et sur le museau, des boutons de gale au niveau des anconés, des flancs et des jarrets, les marges des conques auriculaires sont recouvertes de petites croûtes, un squamosis discret sur les flancs.

Le prurit est intense. Treize jours après le traitement, soit le 23 novembre, le prurit a disparu. Le chien est considéré comme guéri.

• JO : Epagneul Français de 2 ans, présente un prurit impérieux, une dépilation des conques auriculaires, des anconés, des flancs et des jarrets, des boutons de gale sur les oreilles, les jarrets et les flancs, une pigmentation noire de la peau au niveau des anconés.

A partir du 25 novembre, le prurit diminue d'intensité et le poil commence à repousser, mais au 1er décembre, l'animal continue à se gratter vigoureusement et le chien doit repartir dans son refuge.

• BLANCO est un chien courant français âgé de 5 ans qui montre des dépilations en mouchetures autour des yeux, sur les oreilles, les anconés, les flancs et les jarrets, des boutons sur le museau, les oreilles, les membres postérieurs.

Le prurit assez discret le premier jour, devient intense les jours qui suivent. A partir du 23 novembre, le prurit régresse mais les démangeaisons persisteront après le 1er décembre.

Sur les quatre chiens présumés galeux, deux sont repartis guéris, et le prurit a cessé environ 13 jours après l'injection d'IVOMEC. Nous espérions une guérison plus rapide et intéressant tous les chiens. Aussi nous envisageons de doubler la dose d'IVOMEC.

2. - Traitement à la posologie de 400 µg/kg de poids

PIPO et SOLO sont deux Griffons Fauve de Bretagne âgés de 3 et 2 ans, appartenant à Monsieur P. qui souhaite les présenter à l'exposition canine de Toulouse dans trois semaines.

• PIPO est présenté le 10 février ; il se gratte intensément, est très déprimé depuis un mois. Les signes cliniques sont discrets : dépilations autour des yeux et sur la tête, sur les oreilles et dans la région des anconés, avec quelques boutons, un squamosis abondant sur les flancs.

Monsieur P. a déjà appliqué un produit acheté en pharmacie contre l'eczéma, à base de chlorphéniramine et de dexaméthasone. Sans succès.

Les raclages tégumentaires révèlent l'existence de Sarcoptes. PIPO reçoit donc une injection d'IVOMEC à 400 µg/kg.

• Le 15 février, Monsieur P. vient faire soigner son deuxième chien (SOLO) et nous ramène PIPO par la même occasion. PIPO se gratte toujours autant. Devant le désarroi du propriétaire qui craint de ne pouvoir présenter ses chiens à l'exposition canine, nous procédons à une deuxième injection d'IVOMEC à 400 µg/kg.

SOLO se gratte aussi intensément que son géniteur et montre des dépilations et des boutons de gale au niveau des anconés et des oreilles. Le réflexe oto-podal est positif. Le chien est traité le 15 février.

• Le 25 février, PIPO ne se gratte plus, le poil a repoussé. Son état général s'est amélioré spectaculairement selon son maître. Quinze jours se sont écoulés depuis la première injection.

SOLO se gratte toujours beaucoup 10 jours après son traitement.

• Le 4 mars, nous revoyons SOLO guéri définitivement. Mais Monsieur P. a sous-estimé l'efficacité de notre traitement et n'a pas fait enregistrer ses deux chiens pour l'exposition canine...

Les deux chiens sont guéris, certes, mais un problème de protocole expérimental apparaît : la deuxième injection réalisée sur PIPO a-t-elle contribué à la guérison ?

Afin de comparer la rapidité de guérison en fonction du rythme d'administration, et au vu des résultats obtenus sur les deux chiens précédents, nous décidons d'utiliser plusieurs protocoles. Ce sont :

- une seule injection à 400 µg (10 chiens + SOLO)
- 2 traitements à 400 µg à 1 semaine d'intervalle (6 chiens + PIPO)
- 2 traitements à 400 µg/kg à 2 semaines d'intervalle (6 chiens)
- 2 injections de 400 µg/kg à 3 semaines d'intervalle (3 chiens)

a) Chiens ayant reçu une seule injection d'IVOMEC à 400 µg/kg de poids

• Sur 10 chiens, 3 guérissent au bout de huit jours.

— EMILE, jeune Labrit de 2 ans, appartenant à Monsieur F., se gratte en permanence depuis un bref séjour en chenil. Les symptômes de dépilations sont localisés aux anconés et sur le flanc gauche.

Le raclage tégumentaire est positif.

Le chien est traité le 24 février. Une semaine après le traitement, les démangeaisons ont cessé. Mais le propriétaire nous dit avoir appliqué sur les zones dépilées du benzochloryl en tamponnement.

— Le Lévrier Afghan de Madame A. est présenté le 13 novembre. Il manifeste les signes d'une gale débutante avec un prurit discret, des dépilations autour des yeux ainsi que sur les oreilles où le tégument est épaissi et pigmenté avec des traces de grattage violent. Les acariens sont décelés à l'examen microscopique.

Il suffit d'une injection d'IVOMEC pour que le prurit disparaisse en une semaine.

— FLICKA est une jeune chienne Berger Allemand de 4 mois qui se gratte intensément depuis 3 semaines. Les conques auriculaires, les anconés, le museau sont dépilés et montrent des lésions de gale. Les acariens sont mis en évidence aisément.

Elle reçoit une injection d'IVOMEC le 3 mars.

Le 10 mars, le prurit a disparu. Mais la chienne débute une maladie de Carré sous forme digestive dont elle ne guérira pas.

• Deux chiens guérissent 14 jours après l'injection d'IVOMEC.

— MAX, jeune Berger Allemand de 4 mois appartenant à Monsieur B., est présenté à la consultation le 8 mars, porteur de dépilations autour des yeux, sur les membres antérieurs et sur les cuisses, avec des boutons de gale dans cette dernière région du corps. Le prurit est discret. Le réflexe oto-podal peut être déclenché mais aucun acarien n'est observé. Le chien est traité et le 20 mars, il n'y a plus de prurit.

— BOBY est une chienne de 12 ans, croisé Epagneul et Fox Terrier, appartenant à Madame M. La chienne présente des dépilations importantes des oreilles, des anconés, des parties postérieures des cuisses et des jarrets. On observe des boutons de gale sur ces zones. Les démangeaisons sont permanentes. Le raclage tégumentaire est positif.

Elle est traitée le 2 mars.

La chienne se gratte beaucoup moins le 8 mars.

Le 17 mars, nous revoyons l'animal : le prurit a cessé, le poil repousse. La chienne est guérie.

• Trois chiens guérissent au bout de 21 jours.

— ALBERT, Fox Terrier de un an et demi, est notre plus beau succès. Son ancien propriétaire, un gitan, avait abandonné ce chien qui ne guérissait pas. Son nouveau maître, Monsieur S., déçu devant l'échec de 3 administrations successives de corticoïdes, l'amène à l'Ecole Vétérinaire le 30 mars.

Le chien est pratiquement nu, avec un prurit et un érythème généralisés, des boutons de gale, de petites plaies à vif, du squamosis et une peau épaissie sur tout le corps. Le réflexe oto-podal est positif. Le raclage tégumentaire aussi. Le chien reçoit une injection d'IVOMEC.

Le prurit a cessé 3 semaines plus tard. Le poil a commencé à repousser uniformément, l'attitude journalière du chien s'est transformée.

— POPPEE est le premier chien que possédait ce même Monsieur S. POPPEE est rapidement contaminée par les Acariens surnuméraires du fox terrier et se gratte intensément. Le contour des yeux, le museau, la nuque, les anconés, les lombes, les flancs, les cuisses sont dépilés et couverts de boutons de gale.

Elle aussi a été traitée aux corticoïdes. Le raclage tégumentaire est négatif mais notre suspicion domine. La chienne est traitée le 30 mars et guérit dans les mêmes délais.

— TANIA, chienne croisée de Berger Belge et Groenlandais, de 6 ans, est présentée le 27 avril à la consultation. Après plusieurs traitements à base de corticoïdes, la chienne recommence à se gratter en permanence. Le contour des yeux, les oreilles, les anconés, les cuisses, les jarrets et le ventre sont dépilés ; les boutons de gale sont surtout visibles sur le pavillon des oreilles. Le réflexe oto-podal et le raclage tégumentaire sont positifs.

La chienne est traitée le même jour.

Le 11 mai, Monsieur B. nous représente sa chienne. Les démangeaisons sont moins intenses mais toujours présentes ainsi que les zones dépilées.

Ce n'est qu'une semaine plus tard que l'on peut conclure à la guérison de la chienne.

• Le prurit persiste chez deux chiens

— Le 9 mars, nous voyons en consultation REX, Berger Allemand de 3 ans de Monsieur B. Ce chien présente des dépilations des anconés et un prurit important malgré un traitement acaricide antérieur. Ce traitement explique sans doute notre impossibilité à déceler des Sarcoptes dans nos préparations microscopiques. Le chien est traité. Un mois plus tard, le prurit persiste.

— YOU, chien Berger Allemand de 8 mois, appartenant à Monsieur A., se gratte intensément depuis deux mois. On note des dépilations de la région des anconés, des jarrets, des grassets, des boutons de gale sur les anconés et un squamosis diffus sur les lombes.

Le propriétaire présente des petits boutons sur les avant-bras, très prurigineux.

Bien que le raclage tégumentaire soit négatif, nous traitons le chien le jour de la consultation, soit le 24 novembre.

Deux mois plus tard, le prurit a diminué d'intensité mais le chien continue à se gratter.

b) Chiens ayant reçu deux injections d'IVOMEC à une semaine d'intervalle

Le 15 février, Monsieur S. nous présente ses deux chiens qui se grattent impérieusement depuis un passage en chenil.

— DIANE, croisée Setter de 2 ans et demi, montre des dépilations autour des yeux, sur le museau, sur les oreilles et au niveau des

ischions, et des lésions suintantes de grattage sur les oreilles. Le réflexe oto-podal, ainsi que le raclage tégumentaire sont positifs.

— SCHOCK, croisé Berger Allemand de un an et demi, se gratte aussi, mais seules les oreilles sont atteintes et le prurit semble dû à une infestation du conduit auditif par *Octodectes cynotis*, agent de la gale des oreilles.

Mais il risque de se contaminer au contact de DIANE.

Les deux chiens sont traités le jour même.

Au bout d'une semaine, DIANE se gratte toujours avec autant de force, une réaction locale est apparue : le grattage et le léchage intense ont mis à vif une zone de 5 cm de diamètre sur le flanc gauche. Cette zone est soignée avec BETNEVAL Néomycine. Les deux chiens sont traités à nouveau.

Le 1er mars, le prurit a disparu chez DIANE ; SCHOCK se gratte toujours un peu derrière les oreilles. Les deux chiens sont considérés comme guéris.

— ORLAN est un superbe Dogue Allemand de 5 ans appartenant à Monsieur S. A la suite d'un changement de propriétaire, un état "mélancolique" accompagné d'un prurit violent s'est déclaré. Le 29 janvier, des dépilations affectent les anconés, les cuisses, les grassets et les jarrets. Le réflexe oto-podal est positif, mais le raclage tégumentaire nous déçoit. Le doute persiste. Le chien est traité et reçoit également un traitement de fond choline et cystine.

Le 6 février, aucune amélioration n'est apparue et nous procédons à la deuxième injection d'IVOMEC. Le prurit s'apaise 10 jours environ après la première injection.

Les symptômes avaient-ils seulement leur origine dans le stress psychologique dû à la séparation du maître ? Nous ne le pensons pas, car le comportement de l'animal n'est redevenu joueur et amical que dans les semaines qui suivirent la guérison clinique de la peau.

— HECTOR, Berger Allemand de 18 mois, est envoyé par la Directrice de l'Association Toulousaine pour la Protection des Animaux. Il se gratte avec vigueur et en permanence. On note des dépilations sur les anconés, les lombes et un squamosis important dans cette dernière région. Le réflexe oto-podal est positif mais l'examen microscopique ne permet pas de déceler les parasites.

Le chien est traité le 20 janvier. Dans la semaine suivante, aucune amélioration n'a été perceptible.

Le 27 janvier, le chien reçoit une deuxième injection.

Le 2 février, le chien ne se gratte plus et le poil commence à repousser.

Pour deux chiens, l'affection parasitaire persistera.

— SULTAN, chien Berger Allemand de 5 ans, appartenant à Monsieur C., est présenté à la consultation le 15 février. Depuis 3 semaines, il se gratte intensément, suite à une hospitalisation en chenil. Les régions des anconés, des flancs et des ischions sont dépilées, irritées et portent des boutons de gale. La peau est épaissie sur les anconés et les flancs, pigmentée sur les ischions. Le réflexe oto-podal n'est pas déclenché mais le raclage tégumentaire est positif.

SULTAN reçoit deux injections, le 15 et le 22 février.

Le 22 février, le prurit a déjà régressé.

Par la suite, le poil repoussera, mais les démangeaisons ne cesseront pas définitivement.

— TEVA, chienne Briard de 8 mois appartenant à Madame D., ne cesse de se gratter et présente des dépilations sur les marges des conques auriculaires, les anconés et les grassets, des boutons de gale sur les anconés et les grassets, et un squamosis important au niveau des anconés et des ischions. Réflexe oto-podal et raclage tégumentaire sont positifs.

La chienne reçoit l'injection d'IVOMEC le 22 février.

Le 2 mars, le prurit semble avoir régressé. La chienne reçoit une deuxième injection, mais 15 jours plus tard, la chienne se gratte toujours violemment et les dépilations persistent.

Dans ces deux derniers cas, nous sommes porté à croire que la désinfection du lieu fréquenté habituellement par le chien a été insuffisante ou irréalisable.

c) Chiens ayant reçu deux injections d'IVOMEC à 14 jours d'intervalle

— YANKEE, chien Berger Allemand de 4 ans, se gratte violemment, ce qui nuit beaucoup à la profession de veilleur de nuit de son propriétaire, Monsieur C.

Le 22 février, le contour des yeux, les conques auriculaires, les anconés et les grassets sont dépilés et des boutons de gale sont bien visibles au niveau des anconés. Le réflexe oto-podal est positif, mais l'examen microscopique de raclage de peau est négatif. Le chien reçoit une injection d'IVOMEC le jour même.

Nous revoyons le chien une semaine après, le prurit a diminué. La guérison est en cours.

Quelques jours après cette dernière consultation, Monsieur C. nous signale l'apparition de plaques "d'eczéma" sur la cuisse, qui se guériront spontanément. Il est peu probable que la réaction locale soit liée à l'injection d'IVOMEC, étant donné le délai de 10 jours qui sépare les deux.

Le 9 mars, le chien ne se gratte pratiquement plus. Une deuxième injection d'IVOMEC est faite. Le chien guérit parfaitement sans nouvelle réaction tégumentaire.

— PUCCY est une femelle Boxer de 4 ans que nous présente Madame B., le 12 mars. La chienne se gratte intensément et présente au niveau des anconés, des grassets, des jarrets et des ischions, des dépilations, des boutons de gale et une peau épaissie anormalement. Le raclage tégumentaire est pourtant négatif.

Nous traitons la chienne pour ce problème de peau et pour savoir si les *Uncinaria* et les Trichures dont elle est infestée seront détruits par l'IVOMEC.

Quinze jours plus tard, le prurit est discret, les zones dépilées sont recouvertes d'un poil fin. Les parasites du tube digestif ont bien disparu mais des oeufs de *Toxocara* sont présents dans la nouvelle coprologie.

La chienne reçoit une deuxième injection et guérit sans rechute.

— Le 7 octobre 1983, Madame J. présente son chien Cocker mâle de 5 ans, NEANMOINS, se plaignant de cet animal qui se gratte jour et nuit depuis le mois de juillet. Aucun traitement vétérinaire n'est venu à bout de ces démangeaisons.

Le chien présente des dépilations autour des yeux, sur le chanfrein, sur les oreilles, les membres antérieurs et postérieurs, des boutons de gale

sur les flancs et une hyperkératose au niveau des lésions anciennes des membres postérieurs. On sent nettement le sable conchynien sur le bord des oreilles. Le réflexe oto-podal est positif et le raclage tégumentaire permet de déceler les sarcoptes et les oeufs de sarcoptes. Le chien reçoit donc, ce jour, une injection d'IVOMEC et se trouve hospitalisé au chenil de Parasitologie, ce qui permet une observation plus précise de l'évolution de la maladie :

- le prurit a progressivement augmenté d'intensité du 7 au 10 octobre, provoquant l'apparition de nouvelles zones de dépilations, ainsi que des lésions suintantes sur le flanc gauche et à la base de la queue ;..

- puis du 11 au 18 octobre, le prurit a progressivement diminué, ce qui a conduit à une nette amélioration des lésions de grattage.

Les lésions suintantes ont reçu des applications d'HIBITANE® afin d'éviter leur surinfection.

Le 18 octobre, on note un arrêt du prurit, un assèchement des lésions de grattage, une peau qui a retrouvé sa souplesse.

Le chien reçoit alors une deuxième injection et retourne chez sa propriétaire. Il n'y a pas eu de rechute.

- Après une disparition de 6 mois, le chien Epagneul Breton âgé de 6 ans de Monsieur F.est enfin retrouvé, mais dans un triste état. Outre de nombreuses plaies, il présente des dépilations sur les oreilles, autour des yeux, sur les anconés, ainsi que des boutons bien caractéristiques. Il se gratte intensément, malgré les bains et déparasitages externes auxquels Monsieur F. l'a soumis. Le raclage tégumentaire est négatif, mais n'altère pas notre suspicion de gale sarcoptique et le chien est traité une première fois le 7 avril.

Il est revu le 24 avril et son propriétaire nous annonce que son chien a pratiquement arrêté de se gratter.

Nous renouvelons une injection d'IVOMEC. Le chien est parfaitement guéri.

- Le jeune chiot Berger Allemand de 3 mois de Madame C. est présenté à la consultation le 16 janvier 1984 pour un mauvais état général et un prurit permanent. Les symptômes sont discrets : en dehors de la maigreur du chien, on observe une dépilation diffuse du pelage et un squamosis marqué sur les lombes. Le réflexe oto-podal est positif, mais non le raclage tégumentaire. Malgré cela, le chien est traité le jour même, en même temps on ordonne la prise de vitamines et de calcium.

Douze jours plus tard, le prurit a nettement régressé et nous procédons à la deuxième injection.

Un mois plus tard, le chien est en excellente forme et la gale n'est qu'un lointain souvenir.

— Adoptée à l'A.T.P.A. en septembre 1983 par Monsieur Z., la chienne Berger Allemand TANIA âgée de 2 ans se gratte intensément depuis 3 mois et présente des dépilations des oreilles, des grassets et de la face ventrale du poitrail. Raclage et réflexe oto-podal sont positifs. Nous traitons la chienne le 3 janvier.

Le 15 janvier, nous revoyons la chienne ; le prurit est considérablement diminué, mais persiste encore. Une deuxième injection est faite.

Le 9 février, la chienne ne se gratte plus depuis une bonne semaine déjà, nous affirme le propriétaire.

d) Chiens ayant reçu deux traitements à 3 semaines d'intervalle

— BOBY est un chien Montagne des Pyrénées de 6 ans et demi. Son propriétaire, Monsieur S. a essayé plusieurs traitements, en vain : ni la cortisone, ni le DESINTEX PENTAZOL ni SIPHALEX PRURITEX n'ont délogé les acariens. De sorte que la gale est "florissante" sur tout le corps. Le pelage a un aspect mité caractéristique. Les dépilations sont particulièrement accentuées autour des yeux, sur les oreilles, les anconés, le garrot, les flancs, les jarrets, les ischions, la queue et le ventre. Les boutons de gale sont innombrables. La peau est hyperkératosée aux anconés et aux jarrets, pigmentée anormalement sur le ventre, et présente un squamosis intense sur le corps. Le raclage tégumentaire est positif, bien sûr. Le chien reçoit une injection d'IVOMEC le 24 février, mais devant l'ampleur des symptômes, nous jugeons plus sage d'y ajouter un traitement externe à l'hexachlorobenzène.

L'éloignement du propriétaire et le manque de sociabilité du chien qui a dû être endormi pendant le voyage vers l'Ecole Vétérinaire, nous imposent de ne revoir le chien que 3 semaines plus tard. A cette date, l'état de l'animal s'est considérablement amélioré. Le chien reçoit quand même une deuxième injection.

Une semaine après, on peut affirmer que le prurit a disparu sur le corps et persiste seulement à l'extrémité des membres. De grosses squames continuent à s'exfolier sur la queue. Le chien guérira complètement.

— ULA est une chienne Braque Allemand de 8 ans, appartenant à Madame M., dont la chienne BOBY a déjà été soignée pour gale sarcoptique une semaine plus tôt (cf. p. 41). ULA présente des dépilations mouchetées sur les membres antérieurs et le museau, des zones dépilées en plaque sur les lombes et des squames petites et abondantes sur tout le corps. La chienne se gratte intensément ; le réflexe oto-podal est positif mais le raclage est négatif. Le contact permanent avec l'autre chienne nous conduit à traiter ULA le 8 mars 1983.

Nous revoyons la chienne le 30 mars. Elle ne se gratte plus et le poil recouvre les anciennes zones de grattage. Elle reçoit alors une deuxième injection pour conforter sa guérison.

— Déçu par les traitements précédents à base de corticoïdes, Monsieur B. présente le 15 octobre 1983 à la consultation son chien Briard mâle de 2 ans. On observe des dépilations sur la face palmaire des membres antérieurs, sur le ventre, des cicatrices de grattage importantes sur les membres antérieurs, et un squamosis net sur les lombes. Il n'y a pas de réflexe oto-podal, ni de sarcopte visible au microscope.

Un diagnostic de Pullicose est d'abord porté, car des puces et leurs déjections ont été vues, et le chien est traité avec un antiparasitaire externe en poudre et un antiprurigineux anti-allergique.

Le 29 octobre, le chien revient. Le prurit s'est aggravé, et des dépilations importantes sont apparues sur la croupe et sur les flancs. Le réflexe oto-podal est positif cette fois. La suspicion de gale sarcoptique gardée en réserve lors de la première consultation est proposée, bien que la recherche d'acariens soit négative. Le chien reçoit une injection d'IVOMEC.

Trois semaines plus tard, le propriétaire a observé une régression du prurit et une amélioration de l'aspect du pelage. Le chien reçoit une deuxième injection ce jour (19 novembre).

Le 25 février, Monsieur B. représente sa chienne à la consultation. L'animal s'est-il recontaminé auprès d'une source extérieure ? Une troisième injection est effectuée ce jour là.

Quinze jours après, le 10 mars, le chien se gratte beaucoup moins et nous espérons une guérison prochaine et définitive.

3. - Traitement à la posologie de 2.000 µg/kg de poids

Un seul chien recevra 10 fois la dose proposée par le Laboratoire et cela à la suite... d'une erreur de règle de trois ! C'est ainsi que fut soigné le Caniche Nain de 3 mois de Monsieur S., lui-même contaminé par son chien comme cela lui sera révélé à la fin de la consultation à l'E.N.V.T. Ce petit chien se gratte énormément et présente des zones dépilées : le contour des yeux, le museau, le grasset, la face postérieure des cuisses ; des boutons de gale au niveau des grassets et du ventre, et du squamosis important sur les flancs. Le réflexe oto-podal et le raclage tégumentaire sont positifs.

Le chien reçoit donc une injection d'IVOMEC le 18 novembre 10 fois supérieure au traitement initial, ce qui peut paraître énorme pour un chiot de 2,2 kg.

Pourtant, le chien ne montre aucun signe clinique anormal et cesse de se gratter au bout d'une semaine. Le poil n'a même pas encore eu le temps de repousser.

C. - DISCUSSION DES RESULTATS

Contrôle des résultats

Une à deux semaines après chaque traitement, les animaux reviennent en consultation.

Les critères pour juger de l'efficacité du traitement sont :

- disparition du prurit,
- évolution des lésions cutanées et repousse du poil,
- amélioration de l'état général.

Aucun examen microscopique n'est effectué ; en effet, l'absence de parasite visible ne signifierait rien après traitement, étant donné la difficulté que nous avons eu à déceler les parasites avant traitement.

Nous présumons que la guérison est totale lorsque le chien ne se gratte plus et que le poil a repoussé. Après, les animaux sont suivis par enquête téléphonique auprès des propriétaires afin de savoir s'il y a eu ou non rechute. En cas de rechute, le chien est classé dans les non-guéris.

Il aurait été intéressant de pouvoir suivre les animaux quotidiennement afin de déterminer le délai au bout duquel une nette amélioration du prurit était notable. Nous avons dû pour cela nous référer aux observations du propriétaire.

Les résultats obtenus avec l'IVOMEC ont été spectaculaires dans certains cas, et fort satisfaisants en général. Ils sont rapportés avec les différents protocoles dans le tableau suivant :

Traitement de 32 cas de gale sarcoptique par les Ivermectines

Traitement	Nombre de cas	Guérison	Disparition du prurit			
			7 J	14 J	21 J	28 J
A 1 T à 200 µg/kg	4	2		2		
B 1 T à 400 µg/kg	11	9	3	3	3	
C 2 T à 400 µg/kg à 7 j d'intervalle	7	5		5		
D 2 T à 400 µg/kg à 14 j d'intervalle	6	6		4	2	
E 2 T à 400 µg/kg à 21 j d'intervalle	3	2			1	1
F 1 T à 2.000 µg/kg	1	1	1			

Parmi les quatre chiens ayant reçu un seul traitement aux Ivermectines, deux seulement ont guéri. Or, ces quatre animaux ont été traités et suivis exactement de la même façon dans les hôpitaux de l'E.N.V.T. Il nous a paru inutile de poursuivre ce protocole.

Nous avons alors doublé la posologie et envisagé de traiter les animaux soit avec une seule administration, soit avec deux, effectuées à 1, 2 ou 3 semaines d'intervalle.

Une seule injection à 400 µg/kg a permis la guérison de 9 chiens seulement sur 11 traités. Les deux échecs peuvent s'expliquer par la recontamination des animaux à partir du milieu extérieur par des sarcoptes ayant survécu 3 semaines.

Pour prolonger l'activité acaricide, nous avons renouvelé l'injection.

Le traitement de 7 malades avec deux injections à 400 µg/kg et à 7 jours d'intervalle a entraîné aussi deux échecs. Nous avons donc augmenté l'intervalle de temps entre deux injections à 14 et 21 jours.

Seul le protocole D a permis d'obtenir la guérison de la totalité des animaux traités.

Accidentellement, un chien a reçu 2.000 µg/kg de principe actif. Bien que ce chien ait guéri, ce protocole n'a pas été renouvelé pour éviter des risques d'intoxication.

D'un point de vue clinique, il ressort que 14 jours est le délai moyen au bout duquel le prurit disparaît. Ceci est en accord avec les études de YAZWINSKI et coll. (28), qui démontrent l'absence complète de parasites vivants, à partir du 7e jour suivant l'injection de 200 µg/kg. Le prurit peut persister tant que les parasites morts ou les exsuvies ne sont pas éliminés par la desquamation.

La deuxième injection apparaît -pour le chien et pour le praticien- comme un traitement de sécurité limitant le risque de rechute. A quel moment est-il souhaitable de renouveler l'injection ? Au vu de nos résultats, nous conseillons le protocole D. Ce traitement assure ainsi une concentration efficace d'ivermectines pendant un mois.

Le mode d'administration de l'IVOMEC est infiniment moins astreignant que celui des autres produits dont les applications externes répétées sous forme de bains sont fastidieuses et contraignantes pour le propriétaire. Cette administration parentérale a l'avantage supplémentaire d'atteindre simultanément toutes les zones cutanées ; il ne peut donc y avoir de récidive par auto-infestation.

Les accidents de toxicité sont rares. Nous n'avons noté que deux réactions locales aux conséquences tout à fait bénignes. Pourtant, trois cas mortels nout ont été relatés, concernant des chiens de race Colley. Ne connaissant pas les circonstances exactes dans lesquelles se sont déroulés ces évènements, nous ne pouvons pas développer ces cas.

C O N C L U S I O N

Deux modes de traitement de la gale sarcoptique du chien pourraient être mis à la disposition du praticien vétérinaire :

- un traitement externe qui impose au propriétaire sa participation aux soins et dans certains cas la tonte de l'animal ;
- un traitement parentéral, qui apparaît comme un "traitement minute" et pour lequel notre expérimentation a donné des résultats satisfaisants.

Nous n'avons mentionné dans notre étude que les expériences concernant la gale du corps chez le chien, mais des résultats tout aussi encourageants ont pu être obtenus à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse dans le traitement de la gale des oreilles du chien et du chat.

Si le vétérinaire choisissait ce deuxième mode de traitement, particulièrement élégant, il engagerait néanmoins sa responsabilité auprès de son client, en cas d'incident, puisque aucune spécialité à base d'Ivermectines n'a une autorisation de mise sur le marché pour l'espèce canine. Pourtant, l'avenir de ce produit semble tout aussi prometteur chez les Carnivores que chez les Bovins. De plus, l'Ivermectine, étant donné sa longue action, pourrait être utilisée à titre préventif, par exemple pour un chien devant être confié à un chenil pendant les vacances.

Souhaitons donc que le Laboratoire Producteur propose rapidement une présentation parfaitement adaptée à la physiologie de nos Carnivores familiers.

VU : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur M. FRANC

VU : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

Professeur R. LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse

Professeur BAZEX

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 16-4-1984
Le Président de l'Université Paul Sabatier

Professeur D. BANCEL

BIBLIOGRAPHIE

1. - ALBERS-SCHÖNBERG (G.), ARISON (B.H.), CHABALA (J.C.), DOUGLAS (A.W.), ESKOLA (P.), FISCHER (M.H.), LUSI (A.), MROZIK (H.), SMITH (J.L.) et TOLMAN (R.L.) - Avermectins - Structure Determination. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 4216-4221.

2. - ARMOUR (J.), BAIRDEN (K.) et PRESTON (J.M.) - Anthelmintic efficiency of Ivermectin against naturally occurring gastrointestinal nematodes of sheep. Vet. Rec., 1982, 111, 80-81.

3. - BLAIR (L.S.), MALATESTA (P.F.) et VISLOCKY-EWANCIW (D.) - Dose response of ivermectin against *Dirofilaria immitis* microfilariae in dogs with naturally acquired infections. Am. J. Vet. Res., 1983, 44 (3), 475-477.

4. - BURG (R.), MILLER (B.M.), BAKER (E.), BIRNBAUM (J.), CURRIE (S.A.), HARTMAN (R.), KONG (Y.L.), MONAGHAN (R.L.), OLSON (G.), PUTTER (P.), TUNAC (J.B.), WALLICK (H.), STAPLEY (E.D.), OIWA (R.) et OMURA (S.) - Avermectins, new family of potent anthelmintic agents : producing organism and fermentation. Antimicrob. Agents & Chemother., 1979, 15 (3), 361-367.

5. - CAMPBELL (W.C.) - An introduction to the Avermectins. N.Z. Vet. J., 1981, 29, 174-178.

6. - CHAUFFETON (H.) - Traitement de la Démodécie canine par l'Amitraze. Thèse Doct. Vét., Alfort, 1980, n° 108.

7. - Compendium Bayer France - Information technique Bayer 77488 - Pflanzen Schutz, 1973.

8. - DI PIETRO (J.A.) - Anthelmintic efficacy of Ivermectin given intramuscularly in horses. Am. J. Vet. Res., 1981, 42, 1422-1424.

9. - EGERTON (J.R.), OSTLIND (D.A.), BLAIR (L.S.), EARY (C.H.), SUMAYDA (D.), CIFELLI (S.), RIEK (R.F.) et CAMPBELL (W.C.) - Avermectins, new family of potent anthelmintic agents : efficacy of the B_{1a} component. Antimicrob. Agents & Chemother., 1979, 15 (3), 372-378.

10. - EGERTON (J.R.), BIRNBAUM (J.), BLAIR (L.S.), CHABALA (J.C.), CONROY (J.), FISCHER (M.H.), MROZIK (H.), OSTLIND (D.A.), WILKINS (C.A.) et CAMPBELL (W.C.) - 22-23 dihydroavermectin B_1, a new broad spectrum antiparasitic agent. Br. Vet. J., 1980, 136, 88-97.

11. - FOLZ (S.D.), GENG (S.), NOWAKOWSKI (L.H.) et CONKLIN (R.D.) - Evaluation of a new treatment for canine scabbies and demodecosis.
J. Vet. Pharmacol. Therap., 1978, 1, 199-204.

12. - FRITZ (L.C.), WANG (C.C.) et GORIO (A.) - Avermectin B_{1a} irreversibly blocks postsynaptic potentials of the lobster neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance.
Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1979, 76 (4), 2062-2066.

13. - GASTOU - Insectes et Acariens.
Revue Purpan, 1972, 84, p. 154.

14. - HOTSON (I.K.) - The avermectins : a new family of antiparasitic agents.
J. S.Afr. Vet. Assoc., 1982, 2, 87-90.

15. - Index Phytosanitaire ACTA, 1983, 424 pages.

16. - KIRK (R.W.) - Dermatologie Canine. Vigot Frères, Paris, 1975, 552 pages.

17. - LIEBISCH (A.), RAHMAN (M.S.) et AWADHASSAN (A.) - Contribution to the therapy for psoroptic and sarcoptic mange of various domestic animal species with the phosphoric acid ester Sebacil®.
Vet. Med. Rev., 1980, 1, 3-16.

18. - MARCHAND (A.) - La gale sarcoptique du chien.
Le Point Vét., 1975, 3, n° 11.

19. - MARCHAND (A.) - L'Ivermectine : une nouvelle approche de la prévention des gastroentérites parasitaires chez les Bovins.
Rec. Méd. Vét., mai 1983, 481-490.

20. - MELENEY (W.P.), WRIGHT (F.C.) et GUILLOT (F.S.) - Residual protection against cattle scabbies afforded by Ivermectin.
Am. J. Vet. Med., 1982, 43 (10), 1767-1769.

21. - MILLER (T.W.), CHAIET (L.), COLE (D.J.), COLE (L.J.), FLOR (J.E.), GOEGELMAN (R.T.), GULLO (V.P.), JOSHUA (H.), KEMPF (A.J.), KRELLWITZ (W.R.), MONAGHAN (R.L.), ORMOND (R.E.), WILSON (K.E.), ALBERS-SCHÖNBERG (G.) et PUTTER (I.) - Avermectins, new family of potent anthelmintic agents : isolation.
Antimicrob. Agents & Chemother., 1979, 15 (3), 368-371.

22. - MOLLEREAU (H.), PORCHER (Ch.) et NICOLAS (E.) - Formulaire Vétérinaire de Pharmacologie, de Thérapeutique et d'Hygiène. Vademecum du Vétérinaire, Vigot Frères, Paris, 1978, 14e édit., 813 pages.

23. - MORAILLON-PINAULT - Diagnostic et traitement des intoxications courantes des Carnivores.
Rec. Méd. Vét., 1978, 154 (2), 137-150.

24. - NEVEU-LEMAIRE - Traité d'Entomologie Médicale et Vétérinaire, 1938.

25. - ROBIN (B.) - Ivermectine : 22-23 dihydro avermectine B_1 : un nouvel antiparasitaire à très large spectre.
Rev. Méd. Vét., 1983, 134 (8-9), 495-498.

26. - RUCKEBUSCH (Y.) - Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique Animales. Maloine S.A., Paris, 1977, 424 pages.

27. - TWAY (P.C.), WOOD (J.S.) et DOWNING (G.V.) - Determination of Ivermectin in cattle and sheep tissue using high performance liquid chromatography with fluorescence detection. J. Agric. Food Chem., 1981, 29 (9-11), 1059-1063.

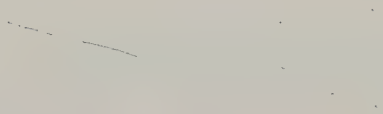
28. - YAZWINSKI (T.A.), POTE (L.), TILLEY (W.), RODRIGUEZ (C.), GREENWAY (T.) - Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* and *Otodectes cynotis* infestations of dogs. Vet. Med./Small Anim. Clinician, 1981, déc., 1749-1751.

29. - Cours magistral de Parasitologie.

30. - Cours magistral de Pharmacie-Toxicologie.

31. - Cours de Dermatologie - FRANC (M.) et MAGNOL (J.P.).

32. - FOSSIER - La Démodécie Canine. Thèse Doct. Vét., Alfort, 1979, n° 24.



Imp. Corep - 21, rue Viguerie - 31300 Toulouse - Tél. : 42.01.19